

MOENURONSÄURE
SYNTHETISCHE STUDIEN
UND
ABSOLUTE KONFIGURATION

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

HANS-PETER BULIAN

aus Sevelen

Bochum 1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546407_0020

MOENURONSÄURE
SYNTHETISCHE STUDIEN
UND
ABSOLUTE KONFIGURATION

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

HANS - PETER BULIAN

aus Sevelen

Bochum 1985

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1982 bis Februar 1985 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Peter Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Herrn Professor Dr. P. Welzel danke ich herzlich für die Anregung zur Bearbeitung des Themas, seine engagierte Betreuung und die immerwährende Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Professor Dr. G. Snatzke gilt mein besonderer Dank für die Hilfe, die er bei der Interpretation der CD-Spektren gewährte.

1. Introduction

2. Objectives

- 1. To provide a general overview of the course.
- 2. To identify the main objectives of the course.
- 3. To discuss the importance of the course.
- 4. To outline the structure of the course.

- 5. To discuss the importance of the course.
- 6. To outline the structure of the course.
- 7. To discuss the importance of the course.
- 8. To outline the structure of the course.
- 9. To discuss the importance of the course.
- 10. To outline the structure of the course.

- 11. To discuss the importance of the course.
- 12. To outline the structure of the course.
- 13. To discuss the importance of the course.
- 14. To outline the structure of the course.
- 15. To discuss the importance of the course.
- 16. To outline the structure of the course.
- 17. To discuss the importance of the course.
- 18. To outline the structure of the course.
- 19. To discuss the importance of the course.
- 20. To outline the structure of the course.
- 21. To discuss the importance of the course.
- 22. To outline the structure of the course.
- 23. To discuss the importance of the course.
- 24. To outline the structure of the course.
- 25. To discuss the importance of the course.
- 26. To outline the structure of the course.
- 27. To discuss the importance of the course.
- 28. To outline the structure of the course.
- 29. To discuss the importance of the course.
- 30. To outline the structure of the course.
- 31. To discuss the importance of the course.
- 32. To outline the structure of the course.
- 33. To discuss the importance of the course.
- 34. To outline the structure of the course.
- 35. To discuss the importance of the course.
- 36. To outline the structure of the course.
- 37. To discuss the importance of the course.
- 38. To outline the structure of the course.
- 39. To discuss the importance of the course.
- 40. To outline the structure of the course.
- 41. To discuss the importance of the course.
- 42. To outline the structure of the course.
- 43. To discuss the importance of the course.
- 44. To outline the structure of the course.
- 45. To discuss the importance of the course.
- 46. To outline the structure of the course.
- 47. To discuss the importance of the course.
- 48. To outline the structure of the course.
- 49. To discuss the importance of the course.
- 50. To outline the structure of the course.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

=====

A. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	SEITE
B. <u>EINLEITUNG</u>	
I. Moenomycin A	2
II. Moenuronsäure	3
III. Urono-6,3-lactone	5
C. <u>ALLGEMEINER TEIL</u>	
I. Problematik der Bestimmung der Absolutkonfiguration durch CD-Messungen	6
II. Modell-Urono-6,3-lactone für die CD-Messungen	6
III. Diskussion der chiroptischen Eigenschaften von α -Hydroxylactonen	8
IV. Synthesepplan	14
V. FAB-Massenspektren	20
VI. Stereoselektive Synthese des 1-O-geschützten Moenuronsäurecarbamates	
1. Darstellung des Methyl- α -D-galactopyranosids <u>23</u>	22
2. Schutz der 3- und 4-Position in <u>23</u> durch die Einführung der Isopropylidengruppe	24
3. Schutz der 2- und 6-Position in <u>24</u> durch die Einführung der Benzylgruppen	28
4. Deblockierung der Positionen 3 und 4 in <u>25</u>	29
5. Allylierung von <u>26</u> in 3-Position via Stannylierung	30
6. Oxidation von <u>28</u> in 4-Position zum Keton <u>29</u>	35
7. Umsetzung des Ketons <u>29</u> mit Methyllithium	38
8. Entallylierung von <u>31</u> zum Diol <u>33</u>	45
9. Einführung der Carbamoylgruppe in 3-Position von <u>33</u>	50
10. Hydrogenolyse von <u>34</u>	54
11. Katalytische Oxidation von <u>35</u> zur Säure <u>36</u>	55
12. Lactonisierung von <u>36</u>	57
13. Synthese der Urono-6,3-lactone <u>11</u> bis <u>16</u>	59

	SEITE
D. <u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	
I. Verwendete Geräte, Methoden und Materialien	60
II. Beschreibung der Versuche und spektroskopische Daten	64
E. <u>ABKÜRZUNGEN , AKRONYME , KÜRZEL</u>	88
F. <u>STICHWORTE , REAGENTIEN , REAKTIONSVERFAHREN</u>	90
G. <u>ÜBERSICHTSTABELLE</u>	91
H. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	96

A. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Beschrieben wird die Synthese des Ethyl-4-C-methyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lactons (4) aus D-Galactose.

Circulardichroismus-Untersuchungen zeigten, daß dieses Lacton, ebenso wie das aus Moenomycin A über die Stufe des 3-O-Carbamoyl-1-phosphates gewonnene 4 , einen positiven CD besitzt.

Da über die Absolutkonfiguration des zur Darstellung von synthetischem 4 benutzten 3-O-Carbamoyl-Derivates der Moenuronsäure 36 kein Zweifel bestand, konnte durch die übereinstimmenden CD-Ergebnisse die Absolutkonfiguration der Moenuronsäure im Moenomycin A hergeleitet werden.

Die Moenuronsäure gehört zur Reihe der D-Zucker.

Die CD-Daten der Modellsubstanzen ermöglichten ein besseres Verständnis der Beziehungen zwischen der Absolutkonfiguration und den chiroptischen Eigenschaften von α -Hydroxylactonen.

B. EINLEITUNG

=====

I. Moenomycin A

Das Antibiotikum Moenomycin A, ein Stoffwechselprodukt von *Streptomyces bambergensis*, gehört, wie auch die weiteren Bestandteile des Moenomycin-Komplexes, zur Gruppe der Phosphoglycolipid-Antibiotika.¹⁾ Es ist die Hauptkomponente des in der Tierernährung verwendeten Flavomycin[®]. Bei oraler Applikation wird das Antibiotikum nicht resorbiert, d.h., im Organismus werden deshalb keine Rückstände des Antibiotikums gefunden.

Moenomycin A besitzt in-vivo eine hohe antibiotische Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Bakterien und ist auch bei Gram-negativen wirksam. Es gehört zu den effizientesten Inhibitoren der Biosynthese der Bakterienzellwand. Wie neue Arbeiten von van Heijenoort et al.²⁾ zeigten, greifen Antibiotika vom Moenomycin-Typ in den enzymatisch katalysierten Transglycosidierungsschritt ein, in welchem eine Disaccharid-Einheit über eine Phospholipid-Zwischenstufe auf die wachsende Peptidoglycankette übertragen wird.

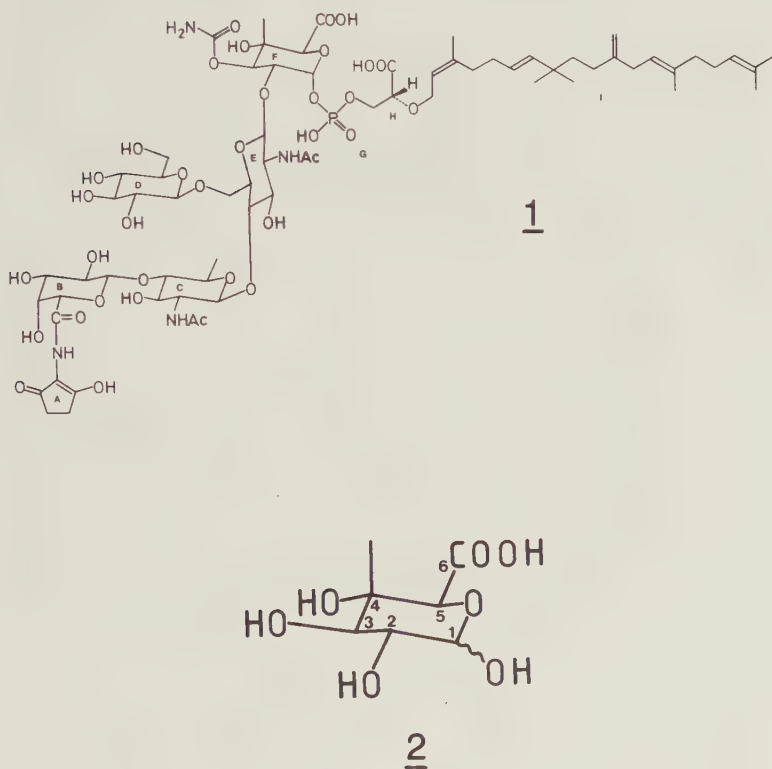
Moenomycin A konnte bis heute nicht kristallisiert werden.

Die Struktur stellte sich aber schon früh als so komplex heraus, daß sie, nur mit Hilfe spektroskopischer Methoden allein, nicht ermittelt werden konnte. So wurde sie durch chemischen Abbau von Moenomycin A und spektroskopische Charakterisierung der gefundenen Spaltprodukte aufgeklärt.^{3,4)}

Für Moenomycin A ist dann von Welzel et al.⁵⁾ die Struktur 1 vorgeschlagen worden. (Abb. 1)

Die Einheit F in 1 ist das Carbamat einer neuen, methylverzweigten Uronsäure, der sogenannten D-Moenuronsäure (2).

A b b . 1



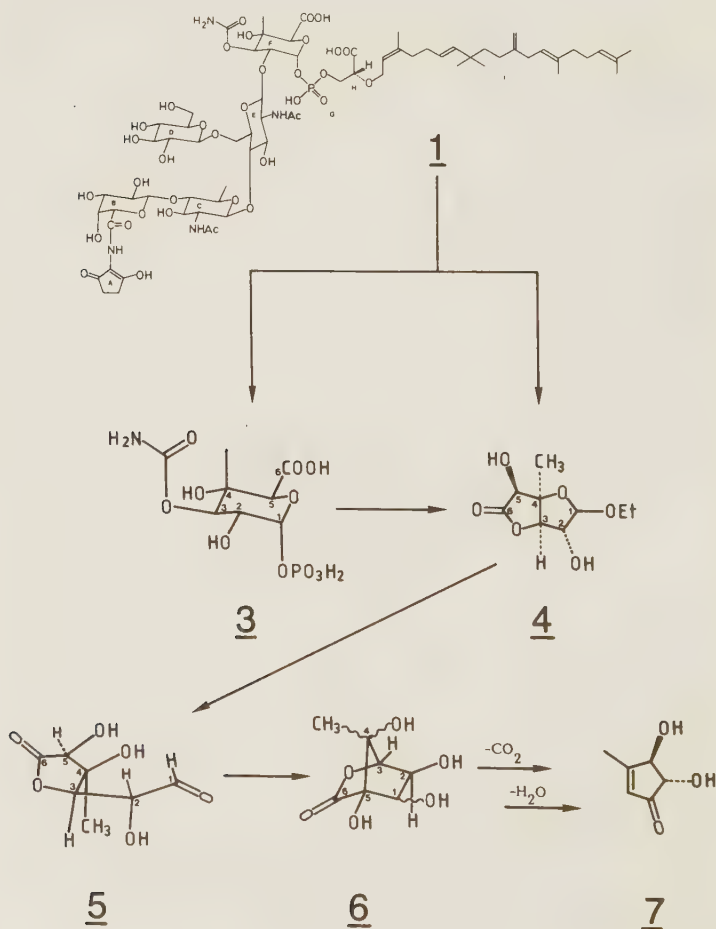
II. Moenuronsäure

Nach Abbau von 1 mit Trifluoressigsäure/2-Propanol und anschließender Ionenaustauschchromatographie wurde das 3-O-Carbamoyl-1-phosphat 3 der Moenuronsäure isoliert.³⁾

Dagegen führte der Abbau mit verdünnter Salzsäure und die anschließende Glycosidierung zum Ethyl-furanosidurono-6,3-lacton 4.⁶⁾

Nach Behandlung von 1 oder 4 mit 2 M Salzsäure (20 h bei 100 °C) wurde racemisches 7 erhalten.⁶⁾ Wahrscheinlich verläuft der Abbau dabei über Zwischenstufen vom Typ 5 und 6. (Abb. 2)

A b b . 2

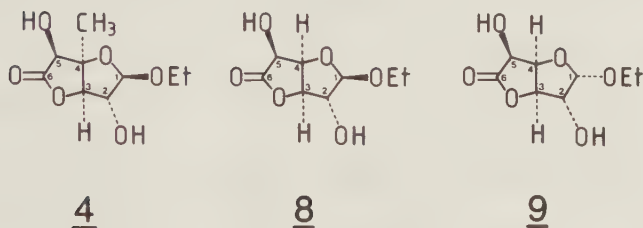


III. Urono-6,3-lactone

Konstitution und relative Konfiguration der Moenuronsäure wurden von Langenfeld und Welzel⁶⁾ anhand der Eigenschaften von 4 und seinen Derivaten ermittelt.

Die in Formel 2 angegebene Absolutkonfiguration basierte auf CD-Messungen. Verglichen wurde dabei das aus Moenuronsäure durch Säurebehandlung und Glycosidbildung zugängliche 4 mit dem bekannten Ethyl- β -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (8) und dem Ethyl- α -D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (9). (Abb. 3)

A b b . 3



C. ALLGEMEINER TEIL

I. Problematik der Bestimmung der Absolutkonfiguration durch CD-Messungen

Die absoluten Konfigurationen, wie sie in 3 und 4 gezeigt werden, basierten auf chiroptischen Daten. 4, und das recht ähnliche D-Glucuronsäurederivat 8 liefern fast identische CD-Spektren (s. Tab. 1). Da es prinzipiell unmöglich ist, sowohl die Konformation als auch die Absolutkonfiguration eines Moleküls durch ein einziges CD-Experiment zu bestimmen, mußte man die Annahme machen, daß sowohl 4 wie auch 8 zum überwiegenden Teil dieselbe Konformation aufweisen. Problematisch waren die Aussagen aber besonders deshalb, weil in der Literatur der Einfluß zweier Strukturmerkmale auf das Vorzeichen des Cotton-Effektes von derartigen Fünfringlactonen mit einer α -ständigen Hydroxylgruppe diskutiert wird:

- Die Konfiguration der Hydroxylgruppe am α -C-Atom des Lactonringes (C-5 des Uronolactons).
- Der Torsionswinkel (O)-C-C $_{\alpha}$!-(C $_{\beta}$) des Lactonringes (O-3 , C-6 , C-5 , C-4 des Uronolactons).

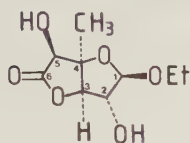
II. Modell-Urono-6,3-lactone für die CD-Messungen

Um den Einfluß der verschiedenen Parameter (z.B. Konfiguration, Konformation, Substituenten) auf den CD besser beurteilen zu können, wurden von uns schon früher⁷⁾ Vergleichssubstanzen für das Urono-6,3-lacton 4 synthetisiert. Die CD-Daten dieser Lactone sollten mit denen des Lactons 4 verglichen und diskutiert werden.

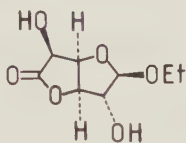
Dazu wurden die Lactone 11 und 13 - 16 synthetisiert ; als Modellschubstanzen wurden aber nur 11 und 16 herangezogen. Die Lactone 13, 14 und 15 waren Zwischenprodukte auf dem Syntheseweg von 11 nach 16.

Verbindung 8 und 9 wurden auch von Langenfeld⁶⁾ als Vergleichs-
substanzen für 4 benutzt. (Abb. 4).

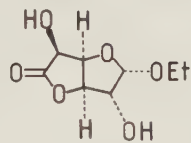
A b b . 4



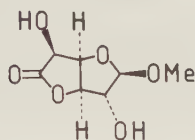
4



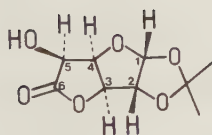
8



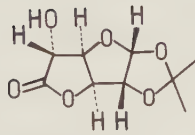
9



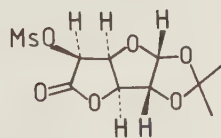
10



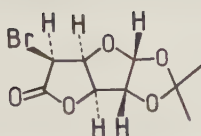
11



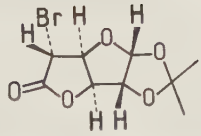
12



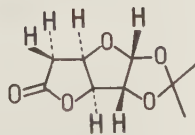
13



14



15



16

III. Diskussion der chiroptischen Eigenschaften von α -Hydroxylactonen

Für Hydroxylactone vom Typ 4 gibt es zwei Regeln, die das Vorzeichen des $n \rightarrow \pi^*$ CD des Lactonchromophors vorherzusagen gestatten.

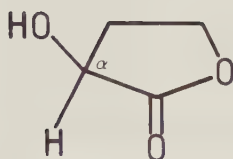
Nach der Regel von Okuda et al.⁸⁾ wird das Vorzeichen des CD durch die Stellung der Hydroxylgruppe in α -Position zur Carbonylfunktion bestimmt. In den Projektionen 17 und 18 sollte der Cotton-Effekt positiv sein, wenn sich die OH-Gruppe oberhalb der Ebene des Lactonringes befindet, wie in 17, und negativ, wenn sie sich, wie in 18, unterhalb dieser Ebene befindet. Für Urono-6,3-lactone würde dies bedeuten, daß Verbindungen aus der D-Reihe einen positiven - und Verbindungen aus der L-Reihe einen negativen Cotton-Effekt liefern würden.

Beecham⁹⁾ dagegen stellte fest, daß es die Chiralität des Lactonringes selbst ist, die das Vorzeichen des $n \rightarrow \pi^*$ Cotton-Effektes bestimmt (Wolf-Legrand-Regel).^{10,11)}

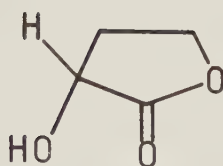
Für einen negativen Torsionswinkel (O)-C-C $_{\alpha}$ -(C $_{\beta}$), wie man ihn in 19 vorfindet, sollte ein positiver CD erwartet werden. Wenn der Torsionswinkel dagegen, wie in 20, positiv ist, erwartet man einen negativen CD.

Tatsächlich unterscheiden sich diese beiden Regeln aber eigentlich kaum voneinander. Der Störungseinfluß einer chiralen Bindung zu einem Kohlenstoffatom des Lacton-Teils wirkt hauptsächlich durch die Bindung hindurch. Unter dieser Voraussetzung sollte es von untergeordneter Bedeutung sein, ob sich diese Bindung innerhalb des Ringes befindet oder exocyclisch dazu. Die Größe der Störung ist, was die chiroptischen Eigenschaften betrifft, für Kohlenstoff und Sauerstoff etwa gleich; der Einfluß des Wasserstoffes dagegen ist viel geringer.

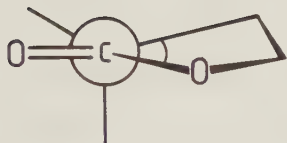
A b b . 5



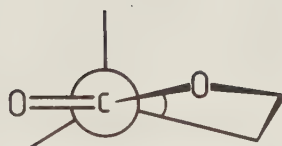
17



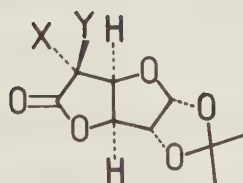
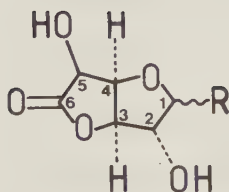
18



19



20



	R
<u>21</u>	β -OH
<u>8</u>	β -OEt
<u>9</u>	α -OEt
<u>10</u>	β -OMe

	X	Y
<u>11</u>	H	OH
<u>12</u>	OH	H
<u>16</u>	H	H

Man kann daraus folgern, daß bei kleinen Torsionswinkeln innerhalb des Rings, der Einfluß der OH-Gruppe überwiegen sollte, während bei größeren Winkeln die Ringkonformation den CD bestimmt. Die beiden Einflüsse können sich sowohl gegenseitig verstärken als auch gegeneinander wirken.

Der hier erwähnte Torsionswinkel $(O)C-C_{\alpha}(-C_{\beta})$ ist ein anderer, als der durch die C.I.P.-Regeln¹²⁾ definierte.

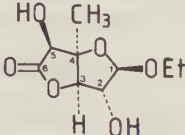
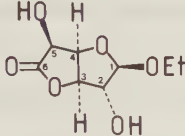
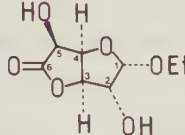
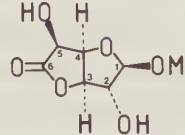
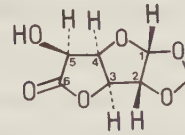
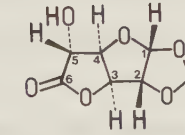
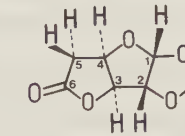
Alle diese Überlegungen sind aber nur berechtigt, wenn der Chromophor koplanar und damit von vornherein achiral ist. Röntgenstrukturanalysen¹³⁾ haben nun in der Tat gezeigt, daß dies für die meisten Lactone tatsächlich zutrifft. Diese Röntgenstrukturdaten beziehen sich aber naturgemäß nur auf den kristallinen Zustand.

Für D-Glucuronsäure-6,3-lacton (21) beträgt der Torsionswinkel im kristallinen Zustand -17° (innerhalb des Ringes) bzw. -142° (das sind $+38^{\circ}$ nach der C.I.P.-Konvention) für $(O-C-C-OH)$.

Aus Molekülmodellen kann man ableiten, daß diese Konformation durch die sterischen Wechselwirkungen zwischen 5 β -OH Gruppe und den Atomen des Furanringes stabilisiert wird und beide chiralen Einflüsse einen positiven Beitrag zum $n \rightarrow \pi^*$ Cotton-Effekt leisten. Für das entsprechende α -Ethylglycosid 9 fanden wir $\Delta\epsilon = +2.85$, und aus der Betrachtung des Molekülmodells ergibt sich, daß es durch die α -ständige Ethoxygruppe zu keinen weiteren sterischen Wechselwirkungen mit dem Lactonring kommt.

Die sterische Abstoßung sollte beim β -Ethylglycosid 8 dagegen bedeutender sein und diese Konformation noch weiter stabilisieren. Tatsächlich wurde ein etwas größerer, positiver CD ($\Delta\epsilon = +3.67$) gemessen. Für das β -Methylglycosid 10¹⁴⁾ sollte diese sterische Abstoßung deutlich kleiner sein ; es wurde ein $\Delta\epsilon$ -Wert von $+2.92$ gefunden.

Tabelle 1: CD-Daten der Urono-6,3-lactone

Nr.	Verbindung	CD	
		$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Delta\epsilon_{\max}$
<u>4</u>		223	+ 2.91
<u>8</u>		221	+ 3.67
<u>9</u>		222	+ 2.85
<u>10</u>		220	+ 2.92
<u>11</u>		222	+ 2.40
<u>12</u>		229	- 0.96
<u>16</u>		216	- 1.52

Die Bildung eines zusätzlichen Dioxolanringes wie in 11 ¹⁵⁾ sollte das Konformationsgleichgewicht kaum verändern. Auch diese Annahme wird durch den $\Delta\epsilon$ -Wert von +2.40 für die 1,2-O-Isopropylidenverbindung 11 bestätigt.

Epimerisierung an C-5 von 11 führt zur L-Ido-Verbindung 12 ¹⁶⁾; sie sollte die sterischen Wechselwirkungen auf der β -Seite des Lactons verringern. In diesem Fall ist es aber schwer, aus den Molekülmodellen eine Vorhersage darüber zu machen, welche Konformation des Lactonringes nun die bevorzugte ist. Der Beitrag der OH-Gruppe ist in diesem Fall negativ (OH-Gruppe befindet sich unterhalb des Ringes). Aus dem relativ kleinen $\Delta\epsilon$ -Wert von -0.96 kann man schließen, daß der Lactonring nicht ausschließlich in der zweiten möglichen Konformation 20 vorliegt (20 = positiver Torsionswinkel, folglich negativer CD), denn dann würde man durch das Wirken beider Faktoren in dieselbe Richtung einen noch negativeren CD erwarten.

Die Entfernung der 5-OH-Gruppe führt zu Verbindung 16 ^{17,18)}, für die ein negativer CD von $\Delta\epsilon = -1.52$ gemessen wurde. Da hier durch das Fehlen der OH-Gruppe ihr Einfluß auf den CD zwangsläufig wegfällt, resultiert dieser Wert allein aus dem Beitrag der Ringkonformation zum CD. Offensichtlich überwiegt bei 16 die zweite Lactonkonformation 20 (mit einem positiven Torsionswinkel im Ring). Ebenfalls aus Betrachtungen am Molekülmodell folgt, daß die Einführung der Methylgruppe, die sich im "Moenuronsäure-Lacton" 4 an C-4 findet, das Konformationsgleichgewicht des Lactonringes nur wenig ändert. So sollte man für 4 einen positiven CD (ähnlich dem von 8) erwarten ; dies ist in der Tat der Fall. Für eine Probe von 4 , die aus dem Abbau von 1 resultierte⁶⁾, wurde $\Delta\epsilon = +2.42$ gefunden ; für synthetisches 4 ein $\Delta\epsilon$ -Wert von +2.91 .

Der direkte Beitrag der 4-Methylgruppe sollte nach der entsprechenden Sektorenregel¹⁹⁾, in Abhängigkeit von der Ringkonformation, fast vernachlässigbar oder aber schwach positiv sein ; nichtsdestoweniger sollte sie nur einen kleinen Einfluß haben, verglichen mit den anderen Bindungs-Wechselwirkungen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß für die Konfigurationsuntersuchungen an solchen Lactonen mit Hilfe der CD-Methode, die Konformationsbestimmung des Lactonringes notwendige Voraussetzung ist. Um Teilaussagen über die Konformation in Lösung machen zu können, wurden möglichst viele Kopplungskonstanten der Ringprotonen ermittelt, um damit über Karplus-Beziehungen^{20,21,22)} die Torsionswinkel abschätzen zu können. Das ¹H-NMR-Spektrum von 4 half hier aber auch nicht weiter, da bei 4 , wegen des Fehlens des Wasserstoffs an C-4 (stattdessen ist ja die CH₃-Gruppe vorhanden) keine diesbezüglich relevanten Kopplungskonstanten zu erhalten sind.

In unserem speziellen Fall führte die Bestimmung der Absolutkonfiguration des Zuckerlactons aus den CD-Daten zum richtigen Ergebnis. Wie man aber aus den anderen Beispielen sehen kann, muß man bei der Interpretation der CD-Daten der α -Hydroxylactone vorsichtig sein. Da es prinzipiell unmöglich ist, aus einem CD-Experiment sowohl die Konformation als auch die Absolutkonfiguration zu bestimmen, kann es zu falschen Schlußfolgerungen kommen.

So beschrieben Kato et al.²³⁾ kürzlich einen solchen Fall, wo auf eine falsche Absolutkonfiguration geschlossen wurde, weil man eine falsche Konformation des Moleküls postuliert hatte.

Andererseits können CD-Daten, wenn die Absolutkonfiguration erst einmal bekannt ist, natürlich wertvolle Informationen darüber liefern, welches die bevorzugten Konformationen der Lactone in Lösung sind.

IV. Synthesepplan

Schwerpunkte des Synthesepplans

Als Ausgangsprodukt mit gesicherter Absolutkonfiguration wird für die geplante Synthese D-(+)-Galactose gewählt.

Diese wird in den folgenden Reaktionsschritten an ihren OH-Gruppen möglichst unterschiedlich geschützt, um später selektiv wieder entblockieren zu können. Die Blockierung erfolgt so, daß sich in 3-Position eine Allylgruppe befindet und letztlich nur noch die 4-OH-Gruppe frei bleibt ; sie wird dann, als einzig noch ungeschützte OH-Gruppe, "selektiv" oxidiert.

Das resultierende Keton wird stereoselektiv so methyliert, daß möglichst viel von dem Produkt mit axialer Methylgruppe an C-4 gebildet wird. Dann wird die Allylgruppe in 3-Position selektiv entfernt und die Carbamoylgruppe regiospezifisch in diese Position gebracht.

Anschließende Hydrogenolyse und nachfolgende katalytische Oxidation erfordern keine besonderen Schutzmaßnahmen mehr, da die katalytische Oxidation in solchen Fällen bevorzugt zu einer Oxidation der 6-OH Gruppe führt.

Übersicht des Syntheseweges zur Darstellung von D-Moenuronsäure-Derivaten aus D-(+)-Galactose

Käufliche D-Galactose 22 wurde mit Dowex-50-Harz (H^+ -Form) in Methanol refluxiert.

Das erhaltene α -Methylglycosid 23 wurde in Aceton mit Kupfer(II)-sulfat (wasserfrei) und katalytischen Mengen konz. Schwefelsäure bei Raumtemp. umgesetzt und ergab das 3,4-O-Isopropylidenprodukt 24 in 88% Ausbeute.

24 wurde dann durch Umsatz mit Benzylbromid/NaH in DMF in 2- und 6-Position geschützt und das Dibenzylprodukt 25 in 96% Ausbeute isoliert (Formelschema 1).

Die Isopropylidengruppe in 25 wurde durch Erhitzen in 50 proz. Essigsäure entfernt. Das erhaltene 3,4-Diol 26 fiel in 95% Ausbeute an.

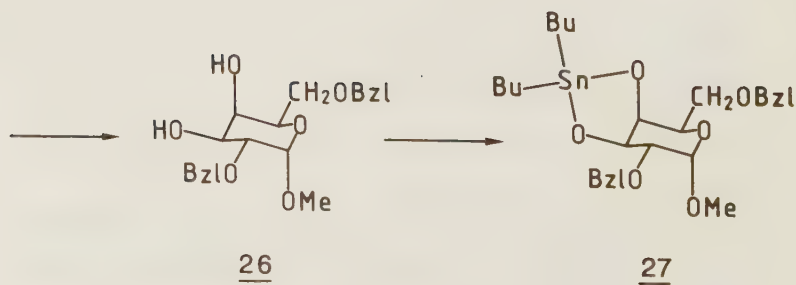
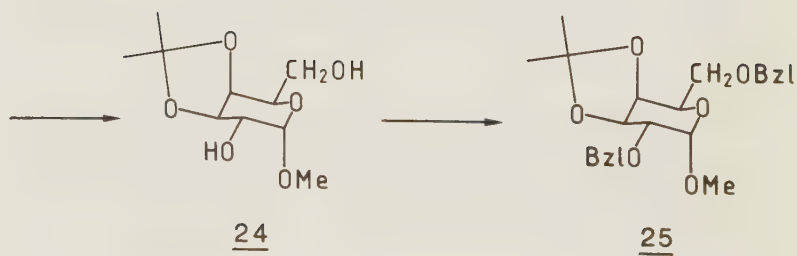
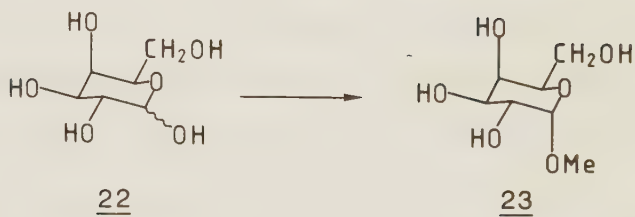
Selektive Allylierung der 3-OH-Gruppe wurde durch Refluxieren von 26 mit Dibutylzinnoxid in Toluol und die anschließende Umsetzung des Stannylenderivates 27 mit Allylbromid in siedendem Toluol erreicht. Das 3-O-Allylprodukt 28 wurde in einer Gesamtausbeute von 87% (26 $\rightarrow$ 28) erhalten.

Die Oxidation von 28 zum Keton 29 brachte sowohl mit der Dimethylsulfid / N-Chlorsuccinimid-Methode (in Toluol), als auch mit der Dimethylsulfoxid / Oxalylchlorid-Methode (in Dichlormethan) gute Ergebnisse (79% bzw. 84% Ausbeute).

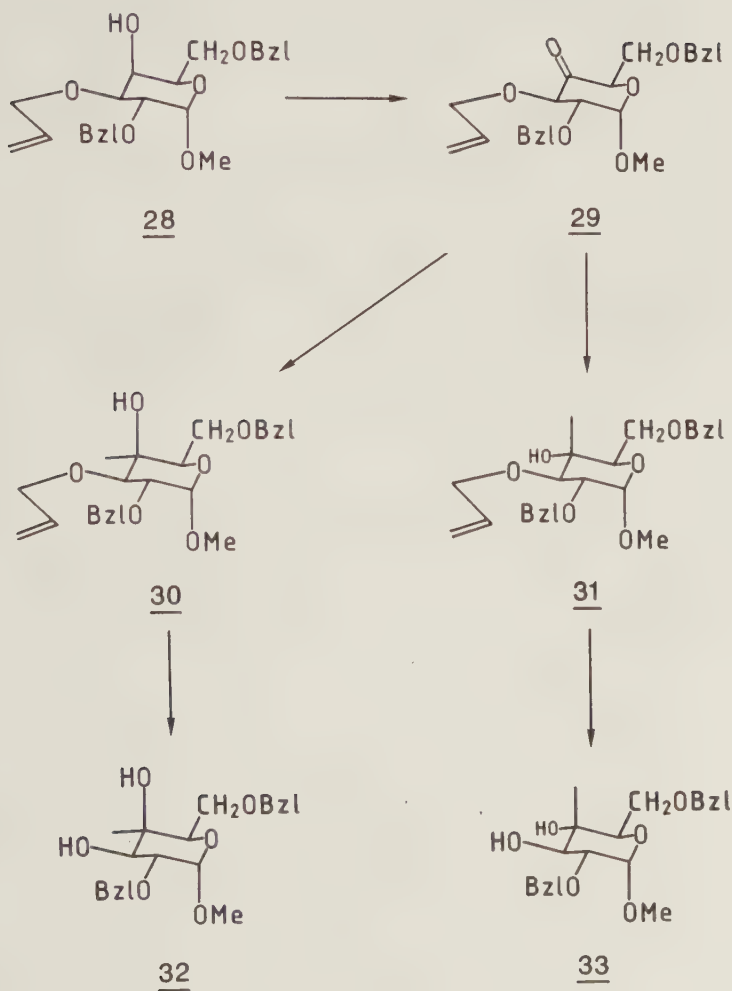
Umsatz von 29 mit Methyllithium in Ether bei $-78^\circ C$ gab 30 und 31 in 20% bzw. 60% Ausbeute.

Die Abspaltung der Allylgruppe in 31 wurde durch Rhodium(I)-katalysierte Isomerisierung des Allylethers zum entsprechenden Enolether

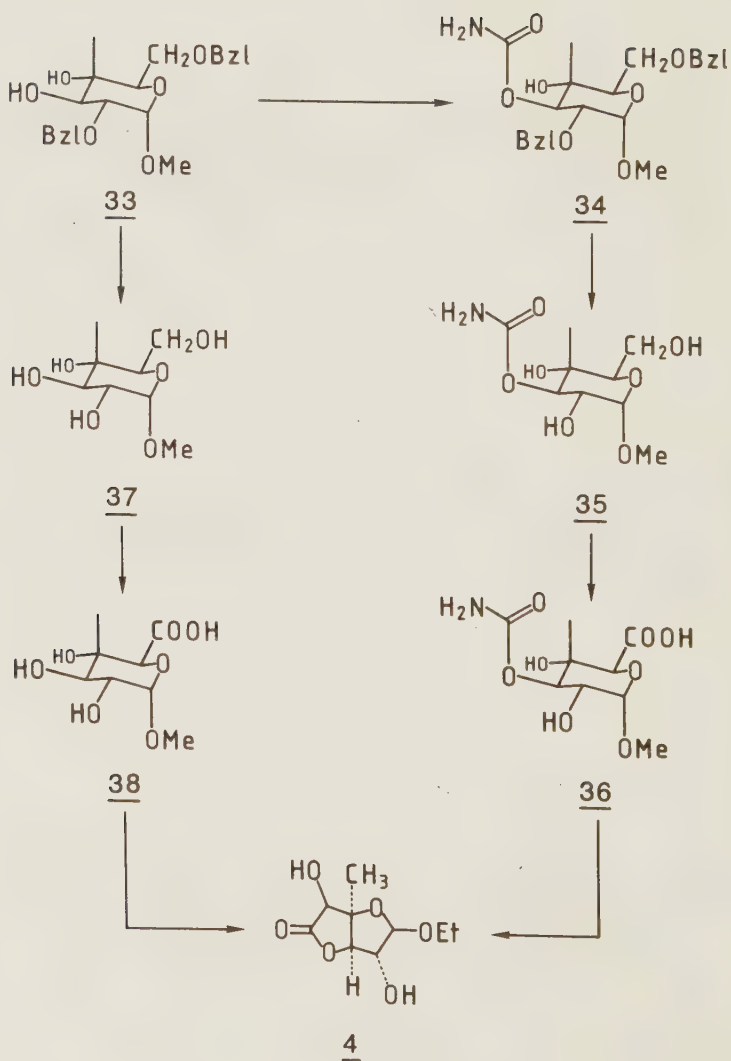
FORMELSCHEMA 1



FORMELSCHEMA 2



FORMELSCHEMA 3



und dessen anschließende Oxymymercurierung mit HgCl_2 / HgO in wäßrigem Aceton bewerkstelligt. 33 fiel in 60% Ausbeute, ausgehend von 29 an (Formelschema 2).

Die Carbamoylgruppe in der 3-Position wurde durch Umsatz von 33 mit einem Äquivalent Trichloracetylisocyanat in Dichlormethan eingeführt. Hydrolyse des entstandenen Produktes ergab 34 nach Reinigung in 73% Ausbeute.

Hydrogenolyse von 33 und 34 mit Pd/H_2 in Methanol verlief glatt und gab 37 und 35 in 98% bzw. 94% Ausbeute.

Die katalytische Oxidation von 37 bzw. 35 mit Pt/O_2 führte in beiden Fällen zu den entsprechenden Uronsäuren (38 25%)(36 49%). Sowohl die dann folgende Behandlung von 38 , wie auch von 36 , mit 0.1 M ethanolischer HCl (unter Rückfluß), führte in ca. 30% Ausbeute zum gewünschten Lacton 4 (Formelschema 3).

V. FAB-Massenspektren

Wie eigentlich nicht anders erwartet, gaben die Verbindungen 28 bis 37 mit der Elektronenstoß-Technik unbefriedigende Ergebnisse und meist keine Molekülionen.

Da sich die Fast Atom Bombardment (FAB) Massenspektroskopie in solchen Fällen schon öfters bewährt hat, wurden die Verbindungen mit Hilfe dieser Technik untersucht.

Unter geeigneten experimentellen Bedingungen wurden gute FAB-Massenspektren erhalten. Die gefundenen Ergebnisse stimmten mit den vorgeschlagenen Strukturen voll überein (Tabelle 2).

Die Proben (meist sirupös) wurden in Dimethylsulfoxid gelöst und dann die Matrix zugegeben.

Diese bestand aus Glycerin, Triethanolamin (TEA)^{24,25} oder aus einer Lösung von LiCl in Glycerin bzw. Triethanolamin. Mit TEA als Matrix wurden die charakteristischen Cluster-Ionen $(M+TEA+H)^+$ und $(M+TEA-H)^+$ in den meisten Fällen gebildet.

Quasimolekulare Ionen $(M+Li)^+$ wurden erhalten, wenn der in TEA gelösten Probe LiCl zugesetzt wurde. In einigen Fällen war das Signal des quasimolekularen Ions $(M+Li)^+$ der Basis-Peak des Spektrums.

Tabelle 2 : Positiv-Ionen FAB-Massenspektren der Verbindungen 28 - 37

Verbin- dung	M A T R I X			
	Glycerin	Glycerin + LiCl	TEA *	TEA + LiCl
<u>28</u>			564 (0.17) M+H+TEA 562 (0.25) M-H+TEA 532 (1.13) M+H+TEA-32 ** 413 (0.38) M-H 383 (0.90) M-OCH ₃	835 (0.06) 2M+Li 564 (0.13) M+H+TEA 562 (0.24) M-H+TEA 532 (1.03) M+H+TEA-32 421 (1.82) M+Li 413 (0.43) M-H 383 (0.95) M-OCH ₃
<u>29</u>			562 (0.74) M+H+TEA 560 (0.32) M-H+TEA	419 (1.75) 2M+Li 411 (1.30) M-H
<u>31</u>			579 (0.45) M+H+TEA 577 (0.38) M-H+TEA 547 (1.10) M+H+TEA-32	863 (0.10) 2M+Li 435 (4.55) M+Li
<u>33</u>	778 (4.10) 2M+H 746 (0.50) 2M+H-32 387 (3.00) M-H 357 (43.0) M+H-32		538 (1.08) M+H+TEA 536 (0.68) M-H+TEA 506 (0.48) M+H+TEA-32	784 (0.13) 2M+Li 401 (2.50) M-H+2Li 395 (8.30) M+Li
<u>32</u>			538 (0.46) M+H+TEA 536 (0.46) M-H+TEA 506 (0.98) M+H+TEA-32 387 (0.13) M-H 355 (0.12) M-OCH ₃	
<u>34</u>			581 (2.60) M+H+TEA 579 (1.46) M-H+TEA 549 (1.46) M+H+TEA-32	869 (0.36) 2M+Li 629 (1.28) M+Li+TEA+LiCl 587 (2.68) M+Li+TEA 438 (8.50) M+Li
<u>35</u>	252 (21.0) M+H 220 (7.80) M+H-32	300 (5.00) M+Li+LiCl 258 (28.0) M+Li		
<u>37</u>	301 (16.0) M+H+Gly. 231 (16.0) M+Na 209 (11.0) M+H			
<u>36</u>	554 (2.03) 2M+Na 531 (0.78) 2M+H 288 (19.0) M+Na 266 (46.5) M+H 234 (16.0) M+H-32	412 (2.10) M-H+Li+Li+LiCl+Gly. 370 (4.80) M-H+Li+Li+Gly. 364 (5.30) M+Li+Gly. 278 (15.0) M+Li+Li-H 272 (31.0) M+Li	415 (0.11) M+H+TEA 413 (0.08) M-H+TEA	

* TEA = Triethanolamin

** -32 = CH₃OH

Darstellung des Methyl- α -D-galactopyranosids 23

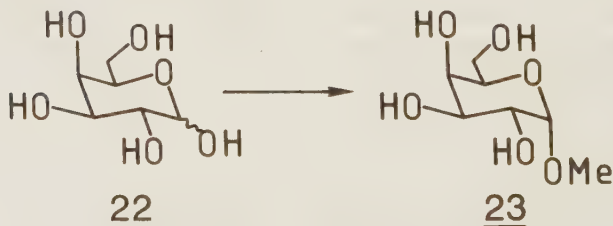
Das Methylglycosid 23 kann aus käuflicher D-Galactose durch verschiedene Varianten der Fischer-Synthese dargestellt werden.^{26,27,28)}

Hier wurde die Methode von Cadotte et al.²⁹⁾ benutzt: Die feingemörserte, wasserfreie Galactose wurde mit Dowex-50-Harz (in der H^+ -Form) in wasserfreiem Methanol 20-30 h refluxiert. Dann wurde vom Harz abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der verbleibende Sirup kristallisiert.

Dabei kristallisierte aus dem anfallenden Anomerengemisch bevorzugt das α -Methylglycosid aus. Die Kristalle wurden abgesaugt und so oft umkristallisiert, bis sie schmelzpunktrein waren.

Die "Ionenaustauscherharz"-Methode wird heute vielfach anstelle der Chlorwasserstoff-Methode von Fischer³⁰⁾ verwendet, gibt aber meist etwas geringere Ausbeuten. Andererseits muß der Ionenaustauscher-Ansatz nicht neutralisiert werden, man kann ihn nach der Filtration vom Harz sofort weiterverarbeiten.

A b b . 6



Je nach Reaktionsdauer unterscheidet sich anfangs die Zusammensetzung der Reaktionsmischung. Nach kurzer Reaktionszeit sind die Furanoside in hoher Konzentration vorhanden. Ihre Bildung ist gegenüber der der Pyranoside kinetisch begünstigt. Erst unter Gleichgewichtsbedingungen (Reaktionszeit > 20 h) überwiegen die Pyranoside dank ihrer größeren konformativen Stabilität.^{31,32)}

Die Zuordnung der Konfiguration am anomeren Zentrum erfolgte ^1H -NMR-spektroskopisch. Dazu wurde sowohl die chemische Verschiebung der Methoxy-Gruppe herangezogen (Zamojski-Regel für die chemische Verschiebung α - und β -ständiger glycosidischer Methylgruppen an Pyranosen)³³⁾ als auch die chemische Verschiebung der "anomeren" Protonen und die Größe der $J_{1,2}$ -Kopplung.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt für das Anomerengemisch im Bereich der Methoxygruppen zwei Signale:

$$\delta = 3.48 \quad (\text{O-CH}_3 \text{ des } \alpha\text{-Produktes})$$

$$\delta = 3.60 \quad (\text{O-CH}_3 \text{ des } \beta\text{-Produktes})$$

Das mehrmals umkristallisierte 23 zeigte nur noch das Signal bei $\delta = 3.48$. Für das "anomere" Proton (1-H) wurde $\delta = 5.21$ gefunden. Dieser Wert wird auch von Capon und Thacker³⁴⁾ angegeben. Die Daten sind in Tabelle 3 noch einmal zusammengefaßt.

T a b e l l e 3

Verbindung	1-H	OCH ₃	J _{1,2}
Methyl- α -D-galactopyranosid	5.21 (5.21)	3.49 (3.48)	3.50 (3.48)
Methyl- β -D-galactopyranosid	4.68 (---)	3.63 (3.60)	8.00 (---)

60 MHz-Spektren, aufgenommen in Pyridin- d_6 . Chemische Verschiebung in ppm ; Standard: TMS. Die gefundenen Werte stehen in Klammern. Kopplungskonst. in Hz

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten stimmen mit den in der Literatur³⁵⁾ für das Methyl- α -D-galactopyranosid angegebenen überein.

Schutz der 3- und 4-Position in 23 durch Einführung der Isopropyliden-Gruppe

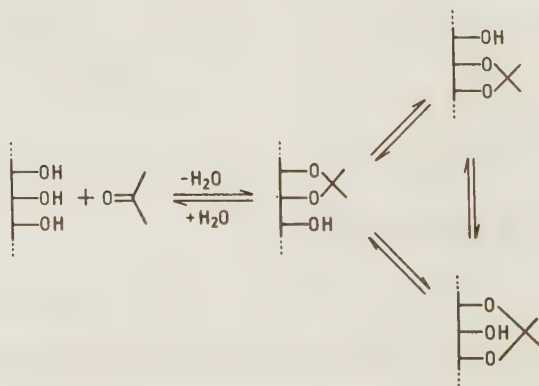
Für die Isopropylidenierung von Zuckern sind viele Varianten bekannt. Sie unterscheiden sich aber letztlich meist nur in der Wahl des "sauren" Katalysators.^{36,37,38,39)}

Für unsere Zwecke ist die Isopropyliden-Schutzgruppe sehr brauchbar ; sie läßt sich unter milden Bedingungen einführen, sie ist thermo- und basenstabil (günstig für die nachfolgende Benzylierung) und wird weder reduktiv noch oxidativ angegriffen.³²⁾

Die Deblockierung erfolgt durch Refluxieren in 50 proz. Essigsäure ; unter diesen Bedingungen wird die Glycosidbindung nicht angegriffen (auch keine α/β -Isomerisierung).

Die Cyclohexyliden-Gruppe ist oft noch besser geeignet, da sie sich unter noch milderem Bedingungen entfernen läßt ; allerdings sind die ^1H -NMR-Spektren etwas signalreicher.

Die säurekatalysierte Bildung cyclischer Acetale mit einfachen Aldehyden oder Ketonen ist eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion.



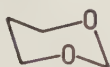
Meistens ist eine der unterschiedlichen Verbindungen thermodynamisch bevorzugt und kann als Hauptprodukt isoliert werden.³²⁾

Ketone liefern in der Regel 5-gliedrige, cyclische Acetale, Aldehyde dagegen 6-gliedrige Acetale.

Obwohl der 1,3-Dioxanring 39 thermodynamisch stabiler als der 1,3-Dioxolanring 40 ist, sorgt eine im 1,3-Dioxanring notwendigerweise axiale Gruppe für die relative Instabilität des 6-gliedrigen gegenüber dem 5-gliedrigen Ring.³²⁾

A b b . 8

Aldehyd



39

Keton



40

Eine Reihe von Regeln erleichtern die Voraussage der Struktur des zu erwartenden Acetals bei vorgegebenem Saccharid-Derivat und gegebener Carbonylverbindung³²⁾ :

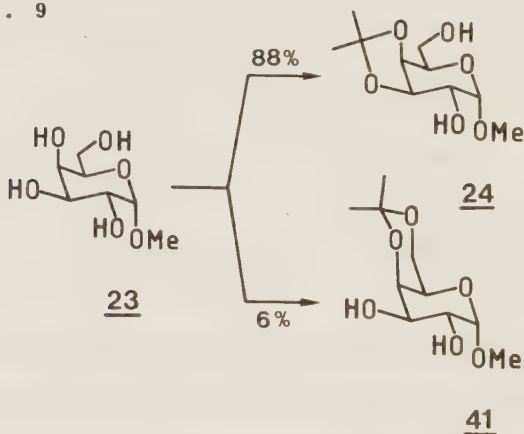
1. Ketone bilden bevorzugt 1,3-Dioxolanringe, Aldehyde dagegen bevorzugt 1,3-Dioxanringe (s.o.).
2. 1,3-Dioxolanringe werden nur mit cis-Hydroxygruppen gebildet.
3. Bei der Kondensation mit Furanose- oder Pyranoseringen entstehen keine überbrückten Bicyclen.
4. Unter Berücksichtigung der Regeln 1-3 wird die maximale Zahl von Hydroxygruppen besetzt.

Aus den oben angeführten Fakten ergibt sich, daß die Umsetzung von 23 zum Produkt 24 führen sollte. In der Tat ergab der Umsatz von

Verbindung 23 mit CuSO_4 / H_2SO_4 in Aceton⁴⁰⁾ das gewünschte Produkt in 88% Ausbeute. Unter Beachtung der Regeln 2 und 3 sollten fast keine Nebenprodukte entstehen, da die an C-1 geschützte Galactose über keine weitere cis-Diolgruppierung verfügt. Diese Voraussage wurde durch das Experiment bestätigt.

Als einziges Nebenprodukt fiel 41 in 6% Ausbeute an. Bei 41 handelt es sich um das 4,6-O-Isopropyliden-Derivat ; seine Daten stimmen mit den in der Literatur^{41,42)} angegebenen überein. (Abb. 9)

A b b . 9

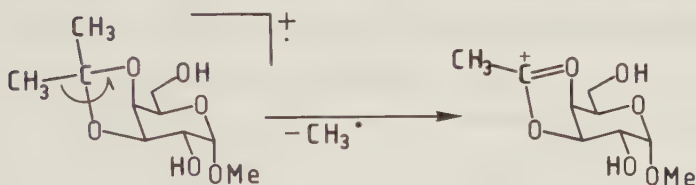


Verbindung 41 besitzt einen 1,3-Dioxanring ; nach dem oben gesagten ist dieser bei Ketonen in seiner Bildung benachteiligt. Der für Acetale im Prinzip günstigere 1,3-Dioxolanring kann nicht gebildet werden (Regel 2), da dies nur bei cis-Diolgruppierungen möglich ist. Dies erklärt den erfreulich kleinen Prozentsatz an Nebenprodukten. Sowohl C-3 wie auch C-4 sind Chiralitätszentren ; die beiden Methylgruppen der Isopropylidenfunktion in 24 und 41 sind diastereotop. Diastereotopie Gruppen sind chemisch nicht äquivalent, können aber zufällig isochron sein.⁴³⁾ Für 24 findet man im ^1H -NMR-Spektrum

zwei Signale (Integration: je 3 H), bei 41 dagegen findet man nur ein Signal (Integration: 6 H).

Im IR-Spektrum sieht man deutlich die zwei, durch die Methylgruppen der Isopropylidenfunktion hervorgerufenen Banden. Im Massenspektrum ist neben dem M^+ -Peak der M-15 Peak vorhanden, sowie die beiden intensiven Peaks $m/z = 43$ (100%) und $m/z = 59$ (88%). (Abb. 10)

A b b . 1 0



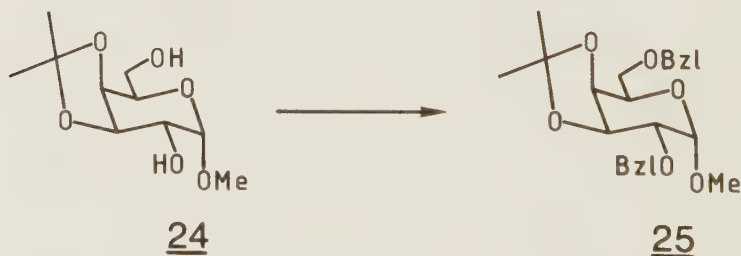
Schutz der 2- und 6-Position in 24 durch Benzylgruppen

Nachdem in 24 die ursprüngliche Galactose an C-1, C-3 und C-4 geschützt ist, sind nur noch die 2- und 6-Position frei. Diese konnten nach einem Standardverfahren^{44,45)} problemlos benzyliert werden. Da die Ausbeute mit dieser Methode auf Anhieb sehr gut war, wurden andere Benzylierungsmethoden nicht angewendet. (Abb. 11)

Daß die Benzylierung der 2- und 6-Position so problemlos vonstatten ging, liegt sicher auch an der besonderen Reaktivität der OH-Gruppen in diesen beiden Positionen.^{46,47)}

Das Produkt fiel nach der Reinigung als wasserklarer Sirup an und ließ sich nicht kristallisieren.

A b b . 1 1



Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt nun, im Gegensatz zu dem von 24 , deutlich die Signale der Phenylgruppen ; im IR-Spektrum findet man die Banden, die vom Aromaten herkommen. Da im IR-Spektrum keine OH-Bande mehr vorhanden ist und die Integration des ¹H-NMR-Spektrums für den "Phenylteil" 10 Wasserstoffe anzeigt, ist klar, daß beide Hydroxylgruppen benzyliert wurden.

Auch das Massenspektrum zeigt mit m/z = 91 (100%) deutlich das Vorhandensein der Benzylfunktion an ; das M⁺-Ion (m/z = 414) wurde ebenfalls gefunden.

Allylierung von 26 via Stannylierung

Es ist bekannt, daß die primäre Hydroxylgruppe in Kohlenhydraten gegenüber der Veresterung und Alkylierung reaktiver ist, als die sekundären Hydroxylgruppen.^{32,49)}

Eine selektive, direkte Umsetzung (bzw. Blockierung) der 6-Stellung in Hexopyranosen oder Hexopyranosiden gelingt⁵⁰⁾ deshalb problemlos. Selektive, direkte Umsetzung (Blockierung) der sekundären Hydroxylgruppen dagegen ist nur in Ausnahmefällen präparativ verwendbar ; die Unterschiede in der Reaktivität der sekundären Hydroxylgruppen sind meist zu klein.⁵⁰⁾ Dennoch lassen sich geringe Reaktivitätsunterschiede feststellen. So zeigt die Erfahrung, daß äquatoriale OH-Gruppen meist rascher reagieren als axiale.^{32,46,51)}

Diese "Regel" ist aber mit Vorsicht anzuwenden, denn ihre Zuverlässigkeit hängt sehr vom jeweils betrachteten Zucker ab (und der dadurch vorgegebenen Konfiguration der OH-Gruppen) ; außerdem gibt es zahlreiche Ausnahmen von dieser "Regel", die teilweise noch nicht schlüssig erklärt wurden.

Mit allem Vorbehalt kann man aber folgende Abstufung der Reaktivitäten der Hydroxylgruppen von Glycosiden angeben:

primäre Hydroxylgruppe (6-OH) > sekundäre Hydroxylgruppen an einem acyclischen Teil des Glycosids (5-OH eines Hexofuranosids) > sekundäre Hydroxylgruppe in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum (2-OH) > 3-OH $\approx$ 4-OH.^{46,47)}

Besonders der Unterschied zwischen 3-OH und 4-OH kann sehr gering sein.

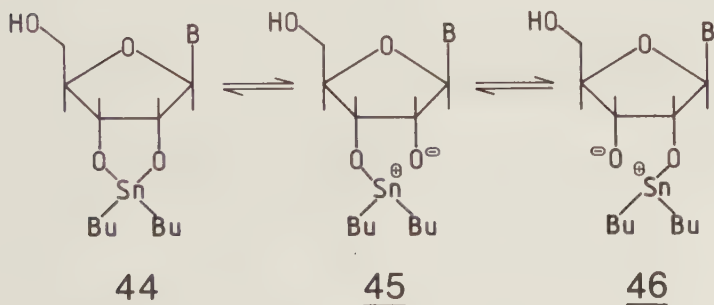
Ein möglicher Weg einer effizienten Monoalkylierung von Diolen ist der, die Nucleophilie des Sauerstoffatoms einer bestimmten OH-Gruppe dermaßen zu erhöhen, daß dieses Sauerstoffatom das nucleophilste

wird. Dieses "Kunstgriffs" muß man sich bedienen, da sich die Sauerstoffatome der Diolgruppierungen in ihrer "natürlichen" Nucleophilie unglücklicherweise nur sehr wenig unterscheiden.

Moffatt et al.⁵²⁾ führten den Gebrauch von Dibutylstannylen-Derivaten für die selektive Aktivierung eines Systems mit vicinalen OH-Gruppen in die Nucleotidchemie ein ; dieser Ansatz ist etwas später von Nashed et al.⁵³⁾ und anderen Autoren^{54,55)} erfolgreich auf die Chemie der Kohlenhydrate übertragen worden.

Die hohe Selektivität der Alkylierungen ist wahrscheinlich eine Folge der Reaktivität der Sn-O-Bindungen. Möglicherweise spielen dabei ionische Spezies wie 45 und 46 , auch wenn sie nur in geringer Konzentration vorliegen, eine Rolle. (Abb. 14)

A b b . 1 4



Die Stannylen-Funktion kann sowohl als Schutzgruppe für die Diolfunktion dienen, als auch als aktivierende Gruppe für nachfolgende Reaktionen.⁵²⁾

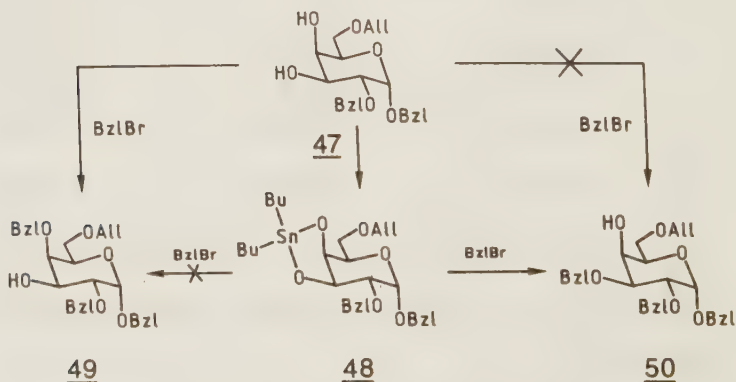
Ogawa und Matsui⁵⁶⁾ hatten durch Trialkylstannylierung eines zu glycosidierenden Alkohols gute Ergebnisse erzielt.

Während die "konventionelle"⁵⁷⁾ Monobenzylierung von 47 ein Vier-

komponentengemisch⁵⁸⁾ ergibt, führt die Behandlung des Dibutylstannylene-Derivates von 47 in 66% Ausbeute allein zum 3-O-Benzylether. Dabei ist erwähnenswert, daß beim direkten Umsatz von 47 hauptsächlich ein Angriff am O(4) erfolgt, während der Umsatz mit dem Stannylenderivat 48, wie oben erwähnt, unter sonst gleichen Bedingungen nur Substitution am O(3) gab.

David et al.⁴⁸⁾ werteten das Ergebnis so, daß die Nucleophilie des 3-äquatorialen Sauerstoffs signifikant erhöht worden ist. (Abb. 15) Dieses Konzept wurde nun mit Erfolg auf Verbindung 26 übertragen. Dabei wurde die verbesserte Variante der Reaktion, wie sie von David et al.⁴⁸⁾ beschrieben wird, angewandt. Die Reaktion wird dabei in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol statt in DMF durchgeführt.

A b b . 1 5



Die Polarität des Lösungsmittels hat Einfluß auf den Aggregationsgrad der Stannylene. Die Reaktion wird durch Zusatz von quaternären Ammoniumhalogeniden (meist TBAB) enorm beschleunigt. TBAI ist zwar ein noch besserer Katalysator als Tetrabutylammoniumbromid, doch wird durch das Auftreten von freiem Iod die Isolierung der Reaktionsprodukte erschwert. David vermutet, daß das Halogenidanion durch Koordination mit dem Zinn die Nucleophilie eines der Sauerstoffatome erhöht.

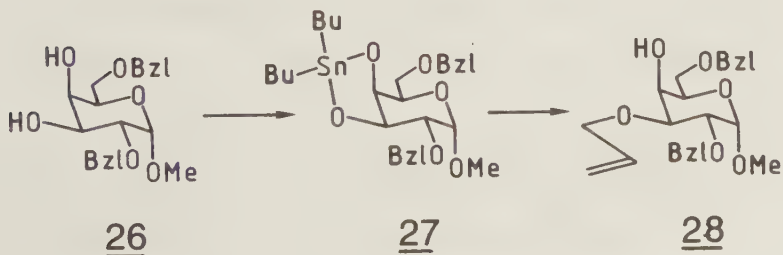
Bildung der Dibutylstannylene-Verbindung 27 in Toluol und anschließende Allylierung mit Allylbromid führte mit 87% Ausbeute zum 3-O-Allyl-Produkt.

Schon Nashed et al.⁵³⁾ beschrieben, daß sie keinen befriedigenden Weg gefunden hatten, um den Fortgang der Reaktion zu verfolgen. Die Stannylene werden auf Kieselgelplatten sofort hydrolysiert und können deshalb als solche nicht nachgewiesen werden.

So ergab einer unserer Ansätze, dessen DC noch kurz vor der Aufarbeitung nur Edukt zeigte, nach Aufarbeitung und Trennung mehr als 80% des Produktes 28.

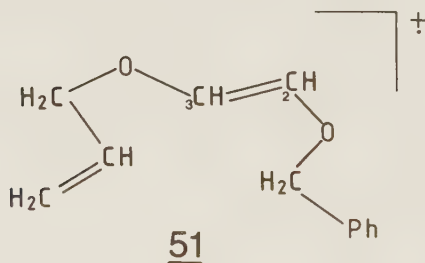
28 fiel nach der Reinigung als farbloser Sirup an und konnte nicht kristallisiert werden. (Abb. 16)

A b b . 1 6



Das ^1H -NMR-Spektrum von 28 zeigt deutlich die gelungene Einführung der Allylgruppe an. Das Massenspektrum gibt Aufschluß über die Position der Allylgruppe. Sie befindet sich, wie erwartet, in der 3-Position. Dies wird, unter anderem, durch das Fragment 51 belegt.

A b b . 1 7

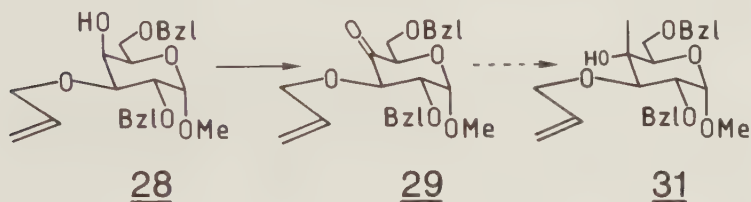


Oxidation von 28 in 4-Position zum Keton 29

Nach der Einführung der Allylgruppe, war in 28 nur noch die OH-Gruppe in der 4-Position ungeschützt.

Damit war, nach dem Syntheseplan, nun die Möglichkeit gegeben, 28 zum Keton zu oxidieren, ohne Nebenreaktionen erwarten zu müssen. 29 sollte dann durch eine stereospezifische Reaktion in das Produkt mit einer axial-ständigen Methylgruppe an C-4 überführt werden.

A b b . 1 8



Für die geplante Oxidation zum Keton standen anfangs einige gut eingeführte Methoden zur Auswahl.

Darunter waren die Chromreagentien Pyridin-dichromat⁵⁹⁾ und Pyridiniumchlorochromat⁶⁰⁾, eine Reihe von Varianten der von Pfitzner und Moffatt^{61,62)} eingeführten Oxidationen mit Dimethylsulfoxid, sowie die von Corey und Kim^{63,64)} etablierte Oxidationsmethode mit Dimethylsulfid / N-Chlorsuccinimid.

Die Chromreagentien wurden zuerst erprobt, bewährten sich aber in unserem Fall nicht. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß 29 eine ziemlich instabile Substanz ist.

Nach einigen Vorversuchen an Modellsubstanzen, wurden die besten Resultate mit der von Swern et al.^{65,66)} beschriebenen Variante der "DMSO-Oxidation" und mit der Corey-Kim-Methode erzielt.

Beide Methoden sind sehr schonend (tiefe Temperaturen ; Reagenz reagiert nur mit den Alkohol-Gruppen) und werden deshalb in der Kohlenhydratchemie mehr und mehr angewendet.³²⁾

Mit der DMSO-Methode werden axiale- wie äquatoriale Hydroxylgruppen mit vergleichbarer Geschwindigkeit umgesetzt. Bei dieser Methode mußte in unserem Fall allerdings von -60 °C (oft beschriebene Reaktionstemperatur) auf ca. -20 °C erwärmt werden, weil die Substanz bei tieferen Temperaturen ausfiel. Erst bei ca. -20 °C wurde der Ansatz aber wieder klar ; die Umsetzung war dann in kurzer Zeit beendet.

T a b e l l e 4 : Ergebnisse der Oxidationsversuche

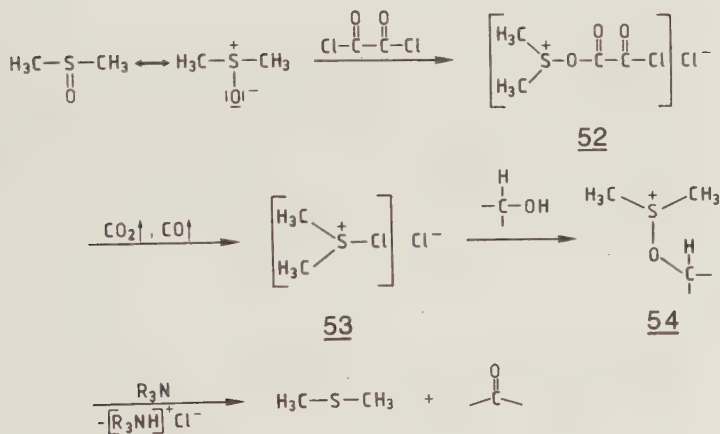
Reagenz	Bedingungen	Keton <u>29</u> (%)
DMS / N-Cl	0 °C → -25 °C → R.T. Toluol	79%
DMSO / TFAA ^{67,68)}	-70 °C → -15 °C → R.T. Dichlormethan	74%
DMSO / Oxalylchlorid	-60 °C → -15 °C → R.T. Dichlormethan	84%

Das oxidierende Agens ist bei den Oxidationen mit DMSO ein Acyloxysulfonium-Ion 52 (bzw. 53) ; dieses reagiert mit dem Alkohol zum Ion 54 , das dann unter Deprotonierung in Dimethylsulfid, die Carbonylverbindung und ein Ammoniumsalz zerfällt. Das DMSO-Reagenz reagiert mit primären Hydroxylgruppen nicht bis zur Stufe der Säure, da der zuerst erhaltene Aldehyd mit dem Reagenz nicht weiterreagiert. (Abb 19,20)

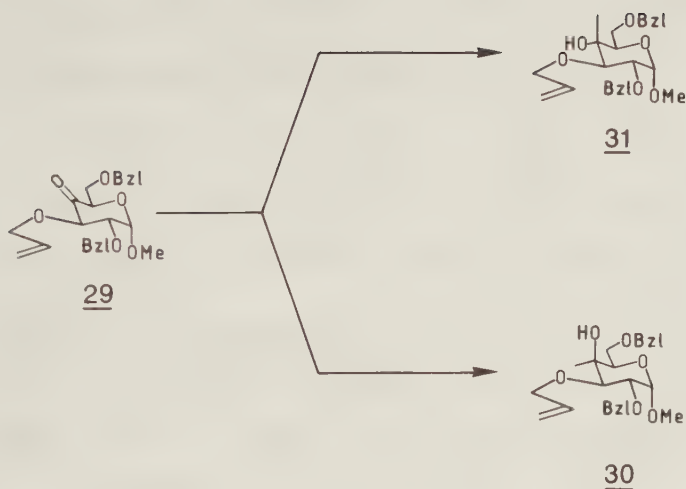
In unserer Synthesesequenz wurde die DMSO / Oxalylchlorid Methode bevorzugt. Nach Swern⁶⁵⁾, ist Oxalylchlorid der effizienteste und

und nützlichste Aktivator, der untersucht wurde. Da Oxalylchlorid mit DMSO bei Raumtemperatur sehr heftig und exotherm reagiert, benötigt man tiefe Temperaturen (meist $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), um das aktivierte Intermediat 53 bilden zu können. Diese Zwischenstufe ist derjenigen ähnlich, die für das DMS / N-Chlorsuccinimid-Reagenz angenommen wird.^{64,65)}

A b b . 1 9 Oxidation von Alkoholen mit DMSO / Oxalylchlorid

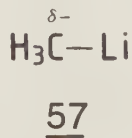
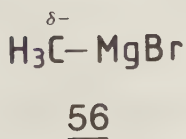


A b b . 2 1



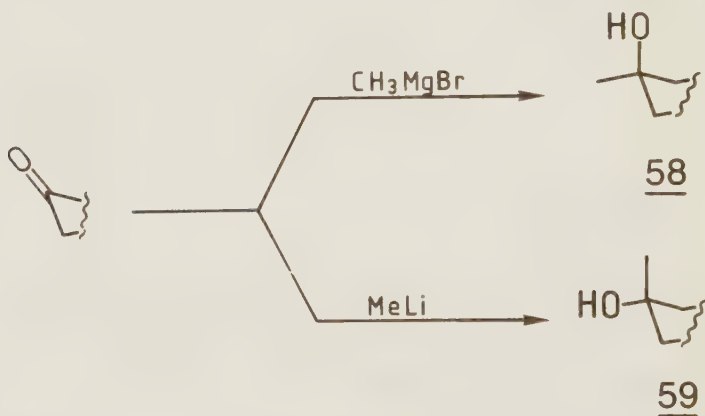
Zur Methylierung von Ketonen wählt man Reagentien, die über eine Methylgruppe mit negativer Partialladung verfügen, wie das Grignard-Reagenz 56 oder Methyllithium 57. Ein Kriterium für die Wahl des Reagenzes war natürlich ein hoher zu erwartender Diastereomerenüberschuß und eine hohe chemische Ausbeute.

A b b . 2 2



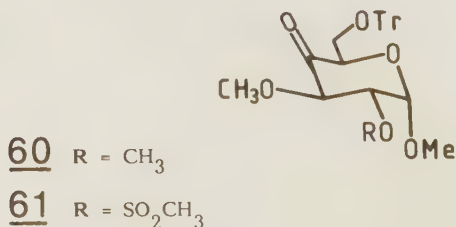
Nach Miljkovic et al.^{69,70)} sollte die Methylierung mit dem Grignard-Reagenz hoch-stereoselektiv zu dem Produkt mit äquatorialer Methylgruppe führen 58 ; der Umsatz des Ketons mit Methyllithium dagegen ausschließlich zum Produkt 59 mit axialer Methylgruppe an C-4.

A b b . 2 3



Die von Miljkovic methylierten Ketone (60 und 61) sind dem Keton 29 recht ähnlich. Es bestand deshalb die Aussicht, durch Umsatz mit MeLi , das Produkt in guter Ausbeute und nur wenig oder gar nicht mit 30 verunreinigt zu erhalten.

A b b . 2 4



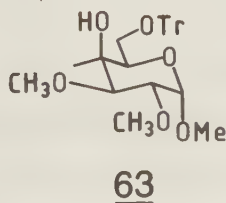
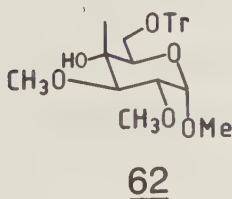
In Übereinstimmung mit den Befunden von Miljkovic, wurde bevorzugt das Produkt 31 erhalten ; das Stereoisomere 30 wurde aber auch gebildet (Verhältnis 30 : 31 ca. 1:3 ; bestimmt aus der Integration der 4-C-Methyl-Signale im ^1H -NMR-Spektrum).

Nach Miljkovic et al.⁷⁰⁾ kann man die beiden Isomeren durch die Lage des Signals der 4-C-Methylgruppen unterscheiden und so klar identifizieren. Für ^{13}C -NMR-Spektren gilt ja allgemein, daß ein äquatorialer Substituent ein Signal bei tieferem Feld liefert als ein axialer.³²⁾ (Tabelle 5)

In unserem Fall sollte der Unterschied in den chemischen Verschiebungen 5-6 ppm betragen. Sowohl das ^{13}C -NMR-Spektrum, wie auch das ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches 30 / 31 , zeigten zwei Signale für die Methylgruppe an C-4. (Abb. 25 und 26)

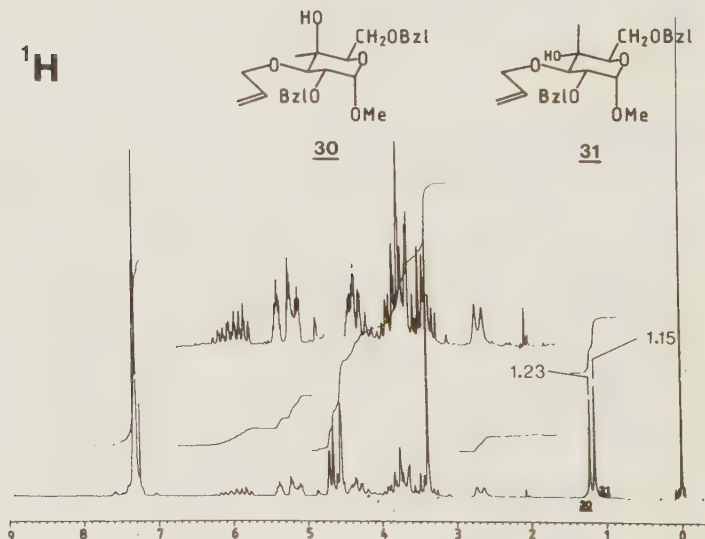
T a b e l l e 5 : Chemische Verschiebung der Signale der 4-C-Methylgruppe im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum

Verbindung		<u>62</u>	<u>63</u>	<u>31</u>	<u>30</u>
δ	^{13}C	15.5	21.8	15.7	22.2
δ	^1H	0.99	1.03	1.15	1.23



Da sich das Gemisch 30 / 31 nur schwer trennen ließ, wurde beschlossen, das Gemisch zusammen weiter umzusetzen und erst auf der Stufe des Diols zu trennen. Für analytische Zwecke wurde allerdings doch versucht, eine kleine Probe des Gemisches zu trennen ; 31 wurde rein erhalten, 30 dagegen nur verunreinigt mit 31. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von 30 und 31 sind bis auf die Lage des 4-C-Methyl-Signals praktisch gleich. Dies zeigt das Spektrum des reinen 31 ; die Signallagen sind mit denen, die aus dem Gemischspektrum erhalten wurden identisch.

A b b . 2 5

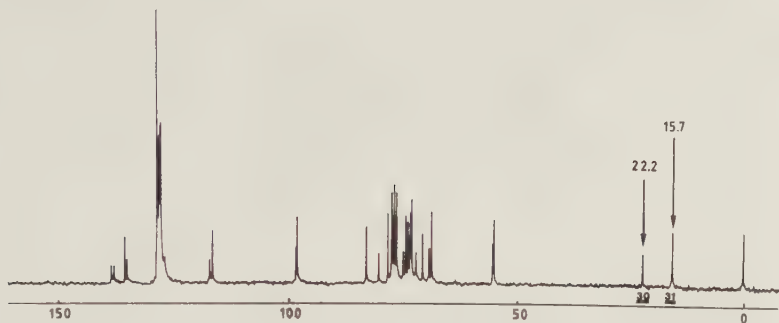
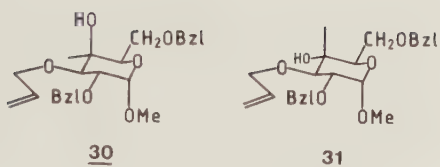


in CDCl_3

Abb. 25 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum einer Mischfraktion aus der Trennung des Gemisches 30 / 31 .

A b b . 2 6

^{13}C



in CDCl_3

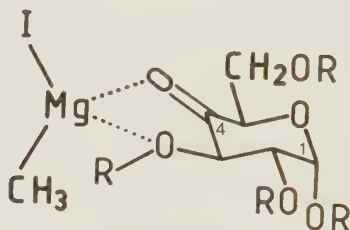
Der Grund für die Bildung eines Produktgemisches ist wahrscheinlich der, daß das verwendete Methyllithium nicht salzfrei (Lithiumbromid-frei) war. Miljkovic weist in seinem Artikel⁶⁹⁾ zwar mehrfach besonders darauf hin, daß das von ihm verwendete MeLi LiBr-frei war, be-gründet die Wichtigkeit dieses Umstandes aber nicht weiter.

Im Falle der Methylierung mit MeLi soll, nach Miljkovic, der Zucker eine solche Konformation einnehmen, daß der "axiale" Angriff des MeLi auf die Carbonylgruppe sehr stark bevorzugt ist. Im übrigen soll es zu keinen weiteren besonderen Wechselwirkungen des Zuckers mit dem Methylierungsreagenz kommen.

Die umgekehrte Stereochemie beim Gebrauch des Grignard-Reagenzes wird durch Chelatbildung erklärt. Dabei komplexiert das Magnesiumatom des Grignard-Reagenzes mit dem 4-C-Carbonylsauerstoff und dem Sauerstoff an C-3. (Abb. 27)

Dadurch wird der Zucker gezwungen, vor der Addition der Methylgruppe an das 4-C-Atom die 4C_1 -Konformation einzunehmen.

A b b . 2 7



Auch Yoshimura und Sato⁷¹⁾ haben weitere Untersuchungen angestellt, um die komplementäre Stereoselektivität bei der Reaktion von 4-Ulosen mit MeLi bzw. MeMgI zu erklären. Auch sie kamen zu dem Schluß, daß der Zucker durch die Koordination des Magnesiums in einer anderen Konformation vorliegt, als im Fall der Reaktion mit Methyllithium.

Wenn man annimmt, daß das im MeLi vorhandene LiBr eine ähnliche Wirkung hat wie das MeMgI, so wären unsere Ergebnisse nicht länger verwunderlich.

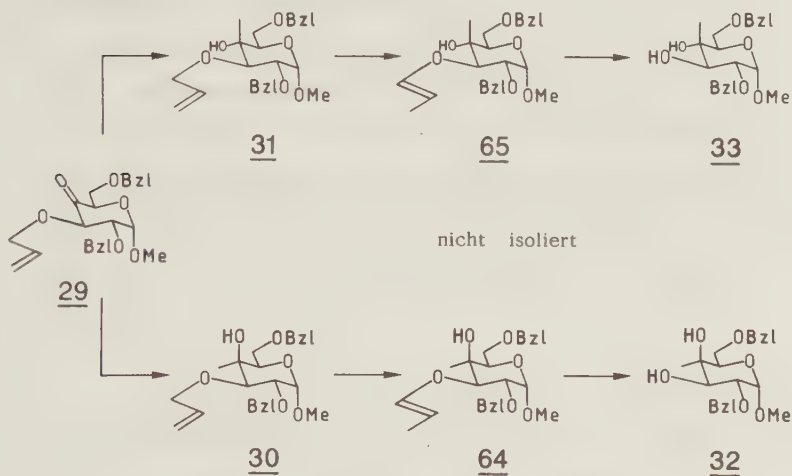
Das Li-Kation "zwingt" einen gewissen Prozentsatz der Zuckermoleküle in eine solche Konformation, daß der äquatoriale Angriff günstig wird. Der verbleibende, überwiegende Prozentsatz der Moleküle reagiert so ab, wie man es für eine reine "MeLi-Methylierung" erwarten sollte, d. h., Bildung des Produktes mit axialer Methylgruppe.

Der Zucker reagiert also fast so, als würde er mit MeLi und MeMgI zusammen umgesetzt.

Entallylierung von 30 / 31

Da 30 und 31 als Gemisch erhalten wurden und sich nur schwer trennen ließen, wurde das Gemisch zu den entsprechenden 1-Propenylethern 64 und 65 isomerisiert. Nach Entfernung der Enoletherfunktion ließen sich die erhaltenen diastereomeren Diole 32 und 33 recht einfach trennen. So konnten auf der Stufe des Diols beide Produkte rein erhalten und charakterisiert werden.

A b b . 2 8

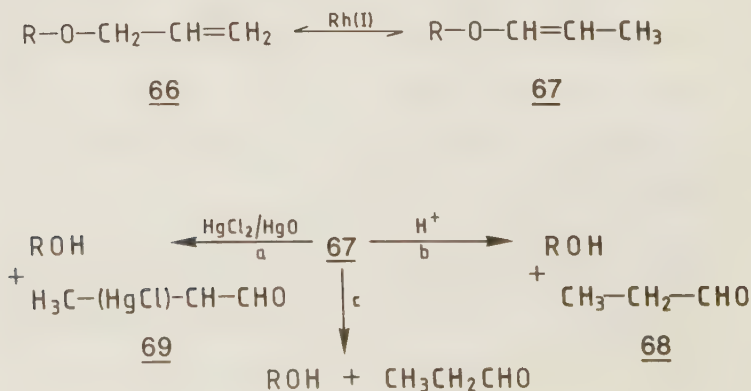


Zur Entfernung der Allylschutzgruppe stehen mehrere Verfahren zur Verfügung.^{72,73,74)}

Die meisten sind Zweistufen-Prozesse, bei denen man zuerst die Allylgruppe zum Enolether isomerisiert und diesen dann spaltet. Die Isomerisierung mit tert.-Butanolat in DMSO^{75,76)} bei 100 °C schien uns zu drastisch. Es wurde vielmehr auf die sehr milde Methode von

Corey und Suggs⁷²⁾ zur Isomerisierung von Allylethern mittels Übergangsmetall-Katalyse zurückgegriffen. Diese Methode wird heute recht häufig benutzt, da man unter neutralen Bedingungen arbeitet. Zur Isomerisierung wurde das Allylethergemisch in wässrigem Ethanol gelöst, erst DABCO und dann der Wilkinson-Katalysator $(\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl})$ zugegeben. Das DABCO wurde zugesetzt, um die vorzeitige Hydrolyse des intermediären Enolethers zu vermeiden. (Abb. 29, Weg C). Der Enolether kann nämlich in den Alkohol und Propionaldehyd 68 zerfallen. Da der Rhodium-Katalysator Kohlenmonoxid von Aldehyden abstrahieren kann, besteht dann die Möglichkeit, daß freigesetzter Propionaldehyd mit $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ reagiert und das katalytisch viel unreaktivere $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{COCl}$ bildet.⁷²⁾ Dadurch würde die Isomerisierungsreaktion gehemmt. Diese Nebenreaktion soll durch die rechtzeitige Zugabe des DABCO unterdrückt werden. Gibt man zuerst DABCO zum Ansatz, refluxiert kurz und setzt erst dann den Katalysator zu, so verringert sich die Zeit für die Isomerisierungsreaktion erheblich.⁷⁷⁾

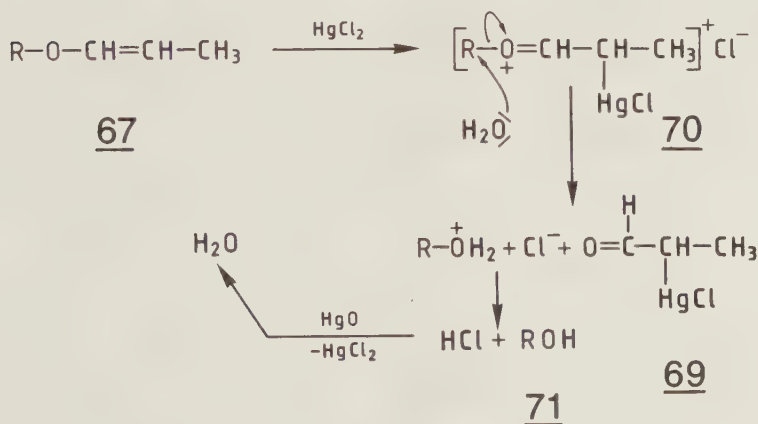
A b b . 29



Beim zweiten Schritt der Entallylierungsreaktion wurde allerdings vom Corey-Suggs Verfahren abgewichen. 64 / 65 wurde mit HgCl_2/HgO in wässrigem Aceton behandelt. Corey und Suggs spalteten den Enolether mit Salzsäure (pH 2). Die Entallylierung mit HgCl_2/HgO nach Gigg und Warren⁷⁶⁾ ist schonender ; eventuell im Molekül vorhandene Gruppen sollen nicht angegriffen werden.

Die schnelle Reaktion zwischen Quecksilber(II)-chlorid und Enolethern wurde zuerst von Feulgen et al.^{78,79)} beobachtet. Der Enolether 67 wird in wässriger Lösung hydrolysiert ; dabei fällt der Chloroquecksilberaldehyd 69 an.

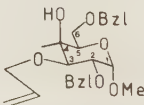
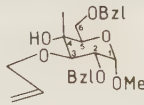
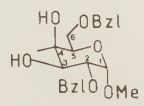
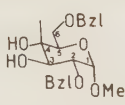
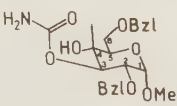
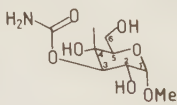
A b b . 3 0



Die während der Reaktion freigesetzte HCl wird von dem zugesetzten gelben Quecksilber(II)-oxid abgefangen. Der Überschuß an HgCl_2 braucht nicht mit dem giftigen und unangenehmen H_2S ausgefällt zu

werden ; er wird am Ende der Reaktion durch Waschen der Produktlösung mit ca. 30 proz. Kaliumiodidlösung entfernt.

T a b e l l e 6 : NMR-Daten der Verbindungen 30 - 35

Nr.	Verbindung	^{13}C δ	^1H δ
30		22.2*	1.23*
31		15.7*	1.15
32		21.8	1.25
33		14.7	1.14
34		15.8	1.10
35		15.0	1.50

* = aus einem Gemischspektrum bestimmt

δ = chemische Verschiebung der 4-C-Methylgruppe

Die verwendeten Lösungsmittel sind im Experimentellen Teil angegeben

Dabei bildet sich das schwerlösliche HgI. Der bei der Reaktion ebenfalls entstehende Chloroquecksilberaldehyd 69 wird durch die KI-Behandlung ebenfalls zerstört. Ein Teil wird in elementares Quecksilber, der größte Teil aber in eine ungesättigte Verbindung nicht genau bekannter Struktur überführt.⁷⁶⁾

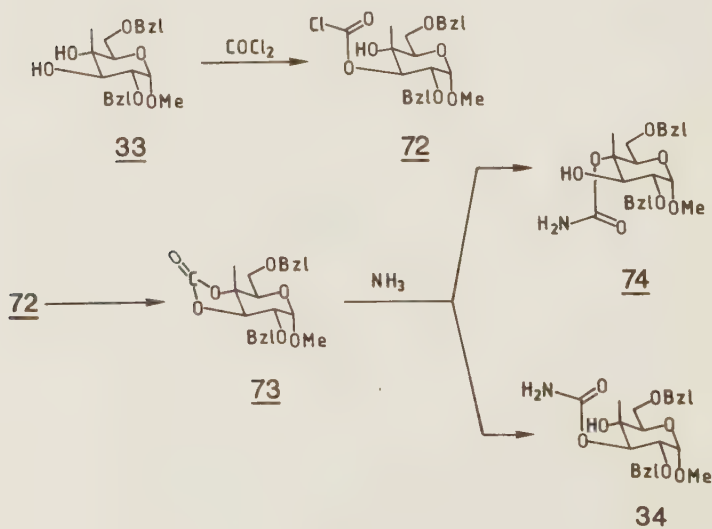
Da 32 und 33 gut zu trennen waren, wurden in diesem Fall von beiden Verbindungen ¹³C-NMR-Spektren der reinen Substanz erhalten. Die Signale der 4-C-Methylgruppen haben ähnliche chemische Verschiebungen wie bei 30 und 31 (δ von 30 wurde aus dem Spektrum der Mischung 30/31 ermittelt). Das Signal der axialen 4-Methylgruppe in 33 liegt auch hier etwa 7 ppm zu höherem Feld verschoben als das entsprechende Signal von 32 (Tabelle 6).

Einführung der Carbamoylgruppe in die 3-Position von 33

Der Moenuronsäureteil F im Moenomycin A trägt in 3-Position eine Carbamoylgruppe. Das 3-O-Carbamoylderivat von 33 sollte durch Synthese erhalten werden. Dazu sollte 33 mit Phosgen umgesetzt werden und das gebildete 73 dann mit Ammoniak zu 34 weiterreagieren.⁸⁰⁾ Dabei war aber zu erwarten, daß sowohl das 3- wie auch das 4-O-Carbamoylprodukt 74 entstehen würde.

Da Phosgen wegen seiner Giftigkeit nicht leicht zu handhaben ist, sollte es durch das im Gebrauch etwas sicherere Phosgen-Äquivalent "Diphosgen"⁸¹⁾ ersetzt werden.

A b b . 3 1

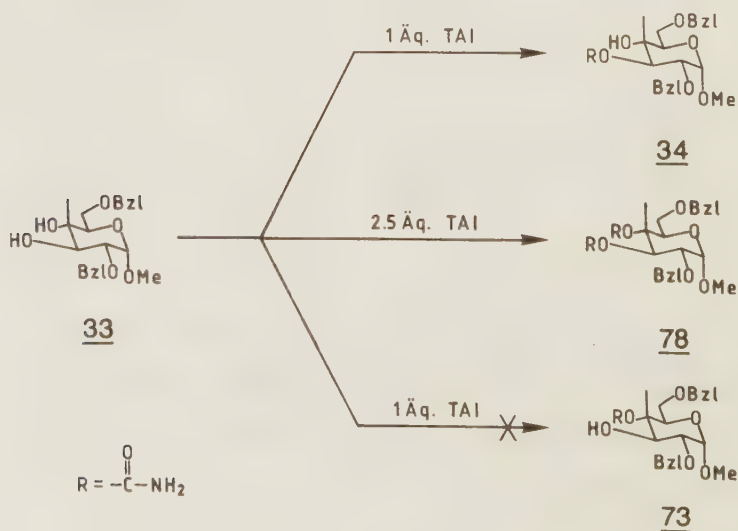


Es ist bekannt, daß TAI mit allen - auch sehr gehinderten - Hydroxylgruppen in einem Molekül reagiert⁸⁵⁾; TAI ist also sehr reaktiv aber auch sehr unspezifisch. Diese Tatsache ließ den geplanten Umsatz recht problematisch erscheinen.

Andererseits ist aber auch beschrieben, daß primäre und sekundäre OH-Gruppen augenblicklich mit TAI reagieren, während tertiäre Hydroxylgruppen etwa zwei bis drei Minuten zur Reaktion benötigen (bei Raumtemp.)^{86,87)}

Da in 33 die OH-Gruppe in der 3-Position sekundär, die in der 4-Position aber tertiär ist, wurde versucht, diesen kleinen Reaktivitätsunterschied für die Synthese von 34 dennoch nutzbar zu machen. Dazu wurde 33 mit genau einem Äquivalent TAI umgesetzt und die Reaktionstemperatur auf -10 °C gesenkt.

A b b . 33



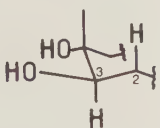
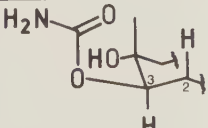
Durch Hydrolyse mit wässrigem Kaliumcarbonat und anschließender SC-Reinigung wurde 34 in 73% Ausbeute erhalten.

Das Dicarbamoylprodukt 78 und das 4-O-Carbamoylprodukt 74 wurden unter diesen Bedingungen nicht gebildet. Ein anderes Experiment, mit 2.5 Äquivalenten TAI bei Raumtemp., gab dagegen nur das Dicarbamoylprodukt 78.

Da die Ergebnisse dieser Methode recht zufriedenstellend waren, wurde auf den "Phosgen-Weg" verzichtet.

Durch die Carbamoylgruppe in 3-Position sollte das Proton 3-H im ^1H -NMR-Spektrum zu tieferem Feld verschoben werden. Gerade deshalb wurde TAI früher häufiger als "NMR-Reagenz" benutzt, um eben solche Verschiebungen von Protonensignalen zu bewirken und so die Spektren oft besser interpretieren zu können. Diese Verschiebung konnte auch im ^1H -NMR-Spektrum von 34 festgestellt werden, ein weiterer Hinweis dafür, daß sich die Carbamoylgruppe - wie erwartet - in der 3-Position befindet. Das Signal des Protons an C-3 ist, im Gegensatz zu dem entsprechenden Signal in 33 um 1.1 ppm zu tieferem Feld verschoben.

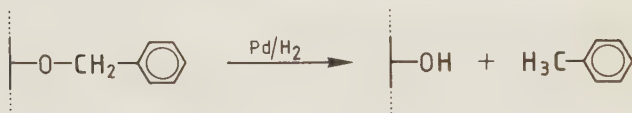
Tabelle 7: ^1H -NMR-Daten von 33 und 34

Nr.	Struktur	δ 3-H	$J_{2,3}$
<u>33</u>		3.94	10.1 Hz
<u>34</u>		5.04	10.2 Hz

Hydrogenolyse von 34

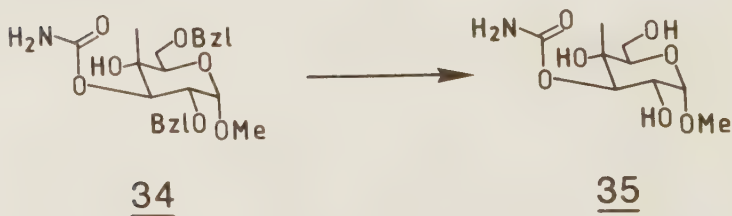
Die Entfernung der Benzyl-Schutzgruppen in der 2- und 6-Position von 34 erfolgte durch Hydrogenolyse, dem Standardverfahren zur Spaltung von Benzylethern.

A b b . 3 4



Die Reaktion verlief praktisch quantitativ ; 35 konnte nach Filtration über eine kurze Kieselgelsäule in 94% Ausbeute isoliert werden.

A b b . 3 5



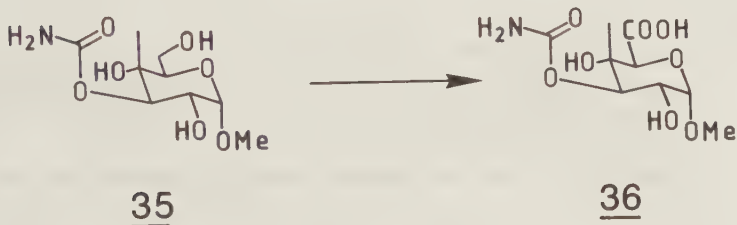
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 35 sind die Signale der Phenylgruppen verschwunden ; im IR-Spektrum sind die typischen Aromaten-Banden ($1500, 700\text{ cm}^{-1}$) nun nicht mehr zu sehen.

Katalytische Oxidation von 35 zur Säure 36

In 35 liegen drei OH-Gruppen ungeschützt vor ; oxidiert werden sollte aber nur die primäre Hydroxylgruppe (6-OH). Für diesen Umsatz schien die katalytische Oxidation mit Pt/O_2 die am besten geeignete Methode.^{88,89,90)}

Für die Gewinnung von Uronsäuren ist die katalytische Oxidation zu einer Standardmethode geworden. Vorteile der Methode sind neben der hohen Selektivität (keine Schutzgruppen notwendig, wenn nur eine OH-Gruppe im Molekül vorhanden ist), die milden Reaktionsbedingungen und die leichte Isolierbarkeit der Reaktionsprodukte (einfaches Abfiltrieren vom Katalysator).⁸⁹⁾

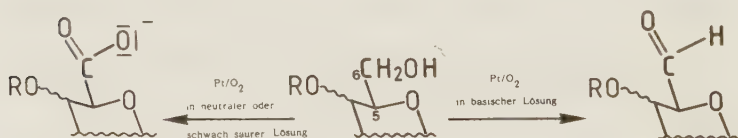
A b b . 3 6



Um die Reaktionszeit in der Größenordnung von einigen Stunden zu halten, ist es meist notwendig, die Temperatur auf 40-80 °C zu erhöhen. Die Oxidation von 35 wurde durch heftiges Rühren in einer O_2 -Atmosphäre (Normaldruck) mit dem Adam-Katalysator erreicht. Bei einem Ansatz, der bei ca. 80 °C 20 h gerührt wurde, war danach das Edukt völlig zerstört, d.h., im DC konnte weder die Säure, das Edukt noch irgendeine andere Verbindung nachgewiesen werden (CO_2 -Bildung ; Überoxidation).

Bei der katalytischen Oxidation primärer Alkohole in wässriger neutraler oder schwach saurer Lösung wird über die Stufe des Aldehyds, in mehr oder weniger großem Umfang die entsprechende Säure gebildet ; diese bringt die Oxidation sehr schnell zum Erliegen. Bei Zugabe von Alkali, meist Hydrogencarbonat, zur Einstellung des günstigen pH-Bereiches von 7-9, erhält man die Säure in guten Ausbeuten.⁸⁹⁾

A b b . 3 7



Primäre Hydroxylgruppen werden vor sekundären oxidiert. In der Gruppe der sekundären Hydroxylfunktionen werden axiale vor äquatorialen Gruppen oxidiert.⁸⁹⁾

Die Säure 36 wurde nach Ionenaustauschchromatographie und nachfolgende Trennung an Kieselgel in 49% Ausbeute erhalten.

Nach dem gleichen Verfahren wurde aus 37 auch die Säure 38 erhalten.^{7,91)}

Lactonisierung von 36

Die Uronsäure 36 wird im letzten Schritt der Synthesesequenz durch Erhitzen in ethanolischer Salzsäure in das Lacton 4 überführt. Eine Referenzprobe des von Langenfeld⁶⁾ durch Abbau von Moenomycin A erhaltenen 4 erwies sich im DC in mehreren Laufmitteln und durch sein ¹H-NMR-Spektrum als mit dem synthetischen Material identisch.

Am wichtigsten aber war, daß beide Proben einen positiven CD in der Lactonbande zeigten. Dies beweist, daß die Einheit F im Moenomycin A ein Zuckerbaustein aus der D-Reihe ist.

In der Lactonisierungsreaktion wird, ausgehend von 3, 36 oder 38 immer dasselbe Lacton gebildet: 4.

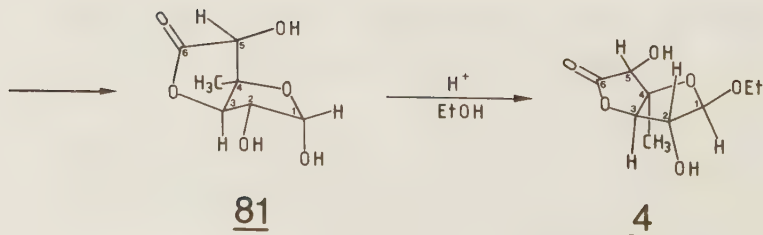
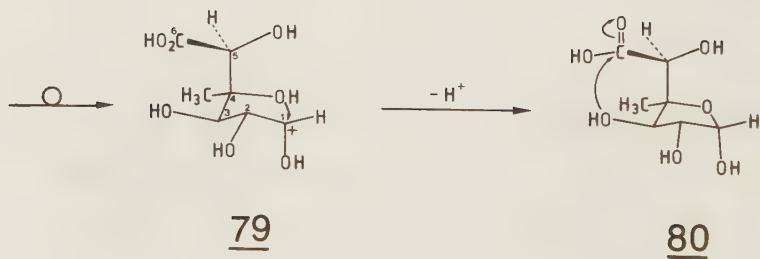
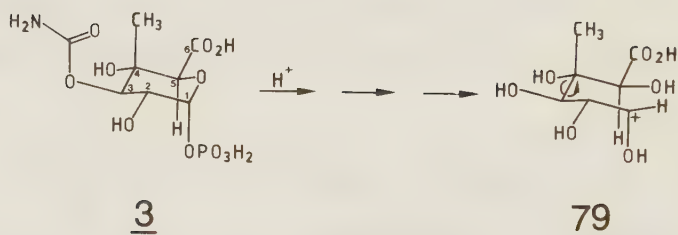
A b b . 3 8



Die Reaktion verläuft dabei wahrscheinlich so, wie in Abb. 39 dargestellt ; die Reihenfolge der Reaktionsschritte kann aber zum Teil von der gezeigten verschieden sein.

Es kommt zu einer Öffnung des Acetals und durch den folgenden Ringschluß erhält man 80. Die dann erfolgende Lactonbildung mit anschließender Glycosidierung von 81 ergibt 4.

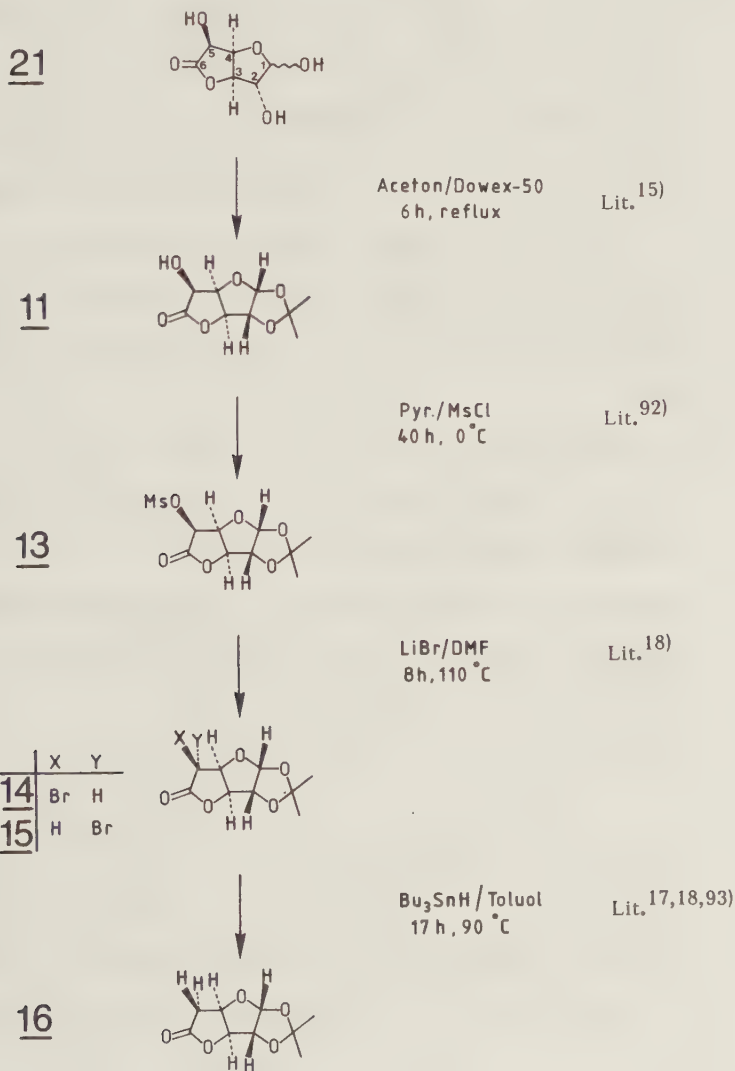
A b b . 3 9



Synthese der Urono-6,3-lactone 11 bis 16

Formelschema 4 zeigt in einer kurzen Übersicht die Reaktionsfolge zur Darstellung von 11 und 13 - 16. Genauere Angaben zur Darstellung finden sich in der angegebenen Literatur.

Formelschema 4



D. EXPERIMENTELLER TEIL

=====

Die 80 MHz ^1H -NMR-Spektren wurden von Herrn H.-J. Hartmann und Herrn R. Döring aufgenommen.

Die Aufnahme der 90 MHz- und der 250 MHz ^1H -NMR-Spektren führten Herr Dr. W. Dietrich, Frau L. Hermsdorf und Frau I. Dröge durch.

Für die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren, die DEPT-Experimente und die Hilfe bei der Auswertung der Spektren danke ich besonders herzlich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Duddeck und Herrn Dr. Kaiser.

Für die massenspektroskopischen Untersuchungen danke ich Herrn Dr. D. Müller und Frau I. Schäfer. Für die FAB-Massenspektren gilt - neben Herrn Dr. D. Müller - mein besonderer Dank Herrn A. Maullhagen.

Für die Aufnahme der CD-Spektren danke ich Herrn U. Wagner.

Die Elementaranalysen wurden von Frau I. Beetz (Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach) angefertigt.

Zu danken habe ich auch Herrn Dr. N. Langenfeld für die Darstellung der Verbindungen 8 und 9 sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Dax (Graz) für die Überlassung der Substanz 12.

An dieser Stelle möchte ich auch allen anderen danken, die zur Durchführung dieser Arbeit in der einen oder anderen Weise beigetragen haben.

Verwendete Geräte, Methoden und Materialien

Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskop-Heiztisch nach Kofler (Fa. Reichert, Österreich) bestimmt. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit IR-Spektrometern der Fa. Perkin-Elmer: Modell 257 und Modell 681.

Das verwendete Lösungsmittel ist bei den Spektren jeweils vermerkt. Die Konzentration der Lösungen betrug ca. $8 \text{ mg} / 0.2 \text{ cm}^3$, die Schichtdicke 0.2 cm. Die Bandenlagen sind in cm^{-1} angegeben.

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

T- 60 der Fa. Varian (60 MHz- ^1H -NMR)

WP- 80 der Fa. Bruker (80 MHz- ^1H -NMR)

WH- 90 der Fa. Bruker (90 MHz- ^1H -NMR ; 22.5 MHz- ^{13}C -NMR)

WH-250 der Fa. Bruker (250 MHz- ^1H -NMR ; 62.9 MHz- ^{13}C -NMR)

Als Standard wurde für die ^1H -NMR-Spektren TMS verwendet.

Das Lösungsmittel ist bei den Spektren jeweils mit angegeben.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 der Fa. Varian aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Die FAB-Massenspektren wurden mit dem Finnigan MAT-731 erhalten.

Die Proben wurden in DMSO gelöst und die Matrix (Glycerin oder Triethanolamin oder eine Lösung von LiCl in Glycerin bzw. Triethanolamin) wurde dazugegeben. Die Lösungen wurden auf einen Edelstahl-Probenhalter gegeben und mit 6 keV Xenon aus einer modifizierten Saddle Field Ionenquelle beschossen.

Die CD-Messungen wurden mit einem Dichrograph Mark III der Fa. Jobin-Yvon-ISA durchgeführt, der "online" mit einem PDP-8/e verbunden war.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator der

Fa. Merk (Typ 60-F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) und die entsprechenden Folien ohne Fluoreszenzindikator der Fa. Merck verwendet.

Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte, soweit möglich, durch einen UV-Betrachter (254 nm) und mit folgenden Ansprühreagentien:

Molybdato-phosphorsäure-Cer(IV)-sulfat-Sprühreagenz:^{94,95)}

Eine Lösung von 25 g Molybdato-phosphorsäure und 10 g Cer(IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 cm³ Wasser und 60 cm³ konz. H₂SO₄.

2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) Sprühreagenz:⁹⁴⁾

Eine TTC-Lösung (4 proz. in Methanol) wird mit dem gleichen Volumen 1 M Natronlauge gemischt.

Die präparative Säulenchromatographie (SC) wurde mit selbstgefertigten Säulen der handelsüblichen Größen A, B und C vorgenommen:

Säule Typ A 12x220 mm ca. 10 g Kieselgel, ca. 1000 theor. Böden

Säule Typ B 30x300 mm ca. 60 g Kieselgel, ca. 2500 theor. Böden

Säule Typ C 45x400 mm ca. 250 g Kieselgel, ca. 2000 theor. Böden

Verwendet wurde Kieselgel der Fa. Woelm, Eschwege (40-63 µm) und Kieselgel der Fa. Grace, Worms (50 µm).

Die Substanzen wurden, wenn möglich, im Laufmittel gelöst und auf eine Vorsäule (1-10 g Kieselgel, 63-100 µm, Fa. Woelm) gegeben oder auf Kieselgel aufgezogen und dies auf die Vorsäule gebracht. Es wurde ein Verhältnis von Substanz/Kieselgel von 1:5 bis 1:10 gewählt. Eluiert wurde mit einer Niederdruckpumpe (CFG-Duramat) bei 0.5 - 1.5 bar ; bei UV-aktiven Substanzen wurde ein UV-Detektor Chromatochord III (Fa. Serva) angeschlossen (254 nm).

Einfache Trennungen wurden bei Normaldruck durchgeführt. Dazu wurde die Probe wie oben beschrieben vorbehandelt und dann an einer 50-100-fachen Menge Kieselgel (63-100 µm , Fa. Woelm) getrennt. Das verwendete Laufmittel ist jeweils angegeben.

Alle O₂- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasgefäßen durchgeführt, die vor dem Einsatz mindestens zwei Stunden

in einem Ofen bei 150 °C ausgeheizt und dann unter Argon-Schutzgas abgekühlt wurden. Die Reaktionen wurden dann ebenfalls unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Das Argon wurde vor Gebrauch erst durch einen Siccapent- und dann durch einen 4 Å Molekularsieb-Trockenturm geleitet.

Die Eingabe von empfindlichen Flüssigkeiten und Lösungen erfolgte unter Verwendung von ausgeheizten (s.o.) Injektionsspritzen mit Hilfe der Septen-Technik.

Für die unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführten Versuche wurden absolute Lösungsmittel nach den folgenden Verfahren bereitet:

Aceton	Methode A	D M F	Methode B
Acetonitril	Methode B	D M S O	Methode B
Benzol	Methode B	Ethanol	Methode E
Chloroform	Methode C	Essigester	Methode B
Cyclohexan	Methode B	Methanol	Methode F
Dichlormethan	Methode B	Pyridin	Methode B
Diethylether	Methode D	Toluol	Methode B

Methode A : Lösungsmittel mehrere Stunden mit Phosphorpentoxid unter Rückfluß erhitzen und destillieren.

Methode B : Lösungsmittel mehrere Stunden mit gemörsertem Calciumhydrid unter Rückfluß erhitzen und destillieren.

Methode C : Lösungsmittel mehrere Stunden mit Blei-Natrium-Legierung unter Rückfluß erhitzen und destillieren.

Methode D : Lösungsmittel mehrere Stunden mit Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluß erhitzen und destillieren.

Methode E : Lösungsmittel absolut erwerben und über 4 Å Molekularsieb aufbewahren.

Methode F : Lösungsmittel mehrere Stunden mit Magnesiumspänen unter Rückfluß erhitzen und destillieren.

Alle Lösungsmittel wurden nach der Absolutierung über 4 Å Molekularsieb aufbewahrt.

Säurekatalysierte Glycosidierung der Galactose (22)

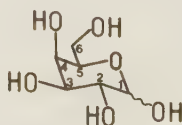
30.0 g (166.5 mmol) D-(+)-Galactose (Fa. Fluka) wurden mit ca. 15 g (Feuchtgewicht) wasserfreiem Dowex-50-Harz (H^+ -Form) zu 400 cm³ absolutem Methanol gegeben und der Ansatz ca. 24 h unter Rückfluß gerührt. Die schwach gelbe, klare Lösung wurde vom Dowex-Harz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu einem zähen Sirup eingengt. Dieser Sirup wurde dann mit 100 cm³ einer Aceton-Wasser Mischung (3:2) unter Rückfluß gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden war. Beim Abkühlen fielen erste Kristalle aus ; die Kristallisation wurde dann durch Einstellen der Lösung in einen Kühlschrank beschleunigt. Die farblosen Kristalle wurden von der Mutterlauge abfiltriert, mit eiskaltem Methanol gewaschen, getrocknet und dann noch 3x aus wasserfreiem Methanol umkristallisiert. Zuletzt wurden die Kristalle gemörsert und 24 h bei 60 °C in der Trockenpistole (Ölpumpenvakuum) getrocknet.

Die Mutterlaugen mehrerer Ansätze wurden vereinigt, soweit wie möglich vom Lösungsmittel befreit, mit Dowex-50-Harz versetzt und erneut wie oben beschrieben verarbeitet. Auf diese Art und Weise, wurde immer wieder neues Methyl- α -D-galactopyranosid nachgebildet.

Methyl- α -D-galactopyranosid (23)

Schmp. : 116 °C (aus Methanol)

Lit.³⁵⁾ : 116 °C



$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, Pyridin- d_5 ; δ = 3.48 (s, 3H, OCH_3)
4.30-4.65 (m, 7H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 6'-H, OH)
5.21 (d, 1H, 1-H) , 6.20 (breit, 3H, OH).
 $J_{1,2}$ = 3.5 Hz.

Säurekatalysierte Umsetzung des Methylgalactosids 23 mit Aceton.

19.4 g (0.1 mol) 23 wurden fein gemörsert und in 1000 cm^3 wasserfreiem Aceton suspendiert. Zu dieser Suspension wurden ca. 5 g entwässertes Kupfersulfat (400°C , Ölpumpenvakuum, 4 Stunden) gegeben und stark gerührt. Durch das heftige Rühren wurde das zuvor grobkörnig. Kupfersulfat zu einem sehr feinen Pulver zerrieben. Nach ca. 1 h wurden 0.5 cm^3 konzentrierte Schwefelsäure langsam zugetropft und der Ansatz dann ca. 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde vom Kupfersulfat (bläulich) abfiltriert und der CuSO_4 -Rückstand mehrmals mit etwas Aceton ausgewaschen. Die schwefelsaure Acetonlösung wurde neutralisiert, indem trockenes NH_3 -Gas durch die Lösung geleitet wurde. Dadurch wurden die Sulfat-Anionen als unlösliches Ammoniumsulfat ausgefällt. Die neutrale bis schwach basische Lösung wurde nun von $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ abfiltriert und die wasserklare Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Die Trennung erfolgte an einer Kieselgelsäule (Typ C) ; als Laufmittel wurde Essigester verwendet. Der Rohansatz wurde ungefähr gedrittelt und so jeweils ca. 7 g Rohprodukt auf der

Säule getrennt.

Es wurden erhalten :

19.55 g (88%) 24

1.33 g (6%) 41

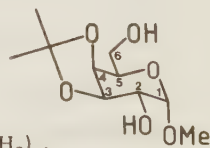
24 kristallisierte aus Aceton in nadelförmigen, wasserklaren Kristallen aus. Zur spektroskopischen Charakterisierung von 24 , wurde eine chromatographisch gereinigte und anschließend sublimierte Probe verwendet.

Methyl-3,4-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid (24)

Schmp. : 104-105 °C (sublimiert)

Lit.³⁶⁾ : 104 °C

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃ ; δ = 1.37 (s, 3H, CH₃) ,
1.51 (s, 3H, CH₃) , 2.10-2.50 (m, 2H, OH) ,
3.47 (s, 3H, OCH₃) , 3.65-4.50 (m, 6H, 2-H,
3-H,4-H,5-H,6-H,6'-H) , 4.80 (d, 1H, 1-H) ,
 $J_{1,2}$ = 3.7 Hz.



24

IR : CHCl₃ ; 3600-3200 (OH) , 2844 (OCH₃) ,
1389 , 1379 (C(CH₃)₂) cm⁻¹

MS : m/z (%) = 234(M⁺, 0.1) , 219(24) , 203(2) ,
144(24) , 115(54) , 91(23) , 90(34) , 59(88) ,
43(100).

Methyl-4,6-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid (41)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ;

$\delta = 1.46$ (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$) ,

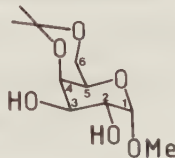
2.40 (breit, 1H, OH) ,

2.58 (breit, 1H, OH) ,

3.41 (s, 3H, OCH_3) ,

3.55-4.20 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 6'-H) ,

4.87 (d, 1H, 1-H) , $J_{1,2} = 3.6$ Hz.



41

IR : CHCl_3 ; 3570 (OH) , 2842 (OCH_3) , 1389 , 1378
($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) cm^{-1} .

Umsetzung von 24 mit Benzylbromid / NaH in DMF

In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wurden 25 g NaH-Ölsuspension gegeben (ca. 13.8 g NaH, 570 mmol) und unter Argon mehrmals mit absolutem Petrolether gewaschen. Zuletzt wurde der Petrolether möglichst vollständig abgesaugt, dann wurden 200 cm^3 DMF zugesetzt (frisch über CaH_2 destilliert). Die Mischung wurde gut gerührt und mit 11.71 g (50 mmol) 24 , gelöst in 40 cm^3 DMF, tropfenweise versetzt. Dann wurden 17.8 cm^3 (150 mmol) Benzylbromid in 40 cm^3 DMF gelöst und dann langsam zugetropft. Bis zum Reaktionsende blieb der Ansatz unter Schutzgas (Argonüberdruckapparatur). Nach Zugabe aller Reagentien wurde 5 h bei Raumtemp. gut gerührt, dann etwas Methanol zur Zerstörung des überschüssigen Benzylbromids zugegeben und deshalb noch weitere 3 h weitergerührt. Das überschüssige NaH wurde durch vorsichtige Zugabe von Ether/Essigsäure 2:1 zerstört ; zuletzt wurden noch ca.

100 cm³ 10 proz. NaHCO₃-Lösung zugesetzt (leichtere Entfernung des DMF). Die Lösung wurde 5x mit je 100 cm³ Ether ausgeschüttelt und die vereinigten etherischen Phasen 2x mit je 50 cm³ ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über K₂CO₃, wurde im Vakuum eingedampft. Noch vorhandenes DMF wurde durch mehrmaliges Eindampfen mit Toluol im Vakuum entfernt. Der Rohsirup wurde in wenig Essigester/Petrolether 1:2 gelöst und in zwei Portionen an Kieselgel (Säule Typ C) mit Essigester/Petrolether 1:4 chromatographiert. 20 g Rohsirup gaben 19.8 g (95%) 25 .

Methyl-2,6-Di-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden- α -D-galactopyranosid
(25)

¹H-NMR : 250 MHz, CDCl₃ ;

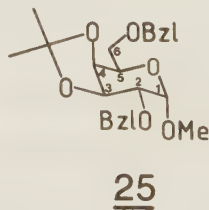
δ = 1.34 (s, 3H, CH₃) ,

1.39 (s, 3H, CH₃) ,

3.41 (s, 3H, OCH₃) ,

3.51 (q, 1H, 2-H) , 3.65-3.80 (m, 2H) , 4.10-4.23 (m, 2H) , 4.35 (m, 1H, 3-H) , 4.59 (m, 2H, benzy-lische H's) , 4.67 (d, 1H, 1-H) , 4.77 (m, 2H, benzy-lische H's) , 7.33 (5H, Phenyl-H's) , 7.35 (5H, Phenyl-H's) , J_{1,2} = 3.7 Hz, J_{2,3} = 7.7 Hz, J_{3,4} = 5.8 Hz.

IR : CCl₄ ; 3100-3000 , 1605 , 1500 (C=C) , 1105 , 700 (C=C) cm⁻¹ .



MS : m/z (%) = 414(M^+ , 0.1) , 399(0.2) , 382 (0.4) ,
324(1.0) , 215(15) , 100(11) , 91(100) .

Umsetzung von 25 mit verdünnter Essigsäure

4.14 g (10 mmol) 25 wurden in 170 cm³ 50 proz. Essigsäure suspendiert und 2 h bei 80 °C (mit Rückflußkühler) gerührt. Nach 2 h war eine homogene Lösung entstanden. Die Essigsäure wurde mit Toluol im Vakuum azeotrop entfernt, der Rückstand über Nacht im Ölpumpenvakuum getrocknet und dann an Kieselgel (Säule Typ C) mit Essigester chromatographiert. 3.69 g Rohprodukt ergaben 3.56 g (95%) 26 .

Methyl-2,6-Di-O-benzyl- α -D-galactopyranosid (26)

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃ ;

δ = 2.61 (1H, OH) ,

2.88 (1H, OH) ,

3.37 (s, 3H, OCH₃) ,

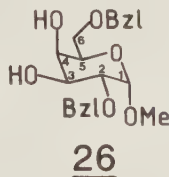
3.63-4.15 (m, 6H, 2-H,3-H,4-H,5-H,6-H,6'-H) , 4.60

(s, 2H, benzyliche H's) , 4.70 (s, 2H, benzyliche

H's) , 4.74 (d, 1H, 1-H) , 7.34 (s, 5H, Phenyl-H's),

7.36 (s, 5H, Phenyl-H's) . $J_{1,2}$ = 3.4 Hz.

IR : CHCl₃ ; 3580 (OH) , 3500-3200 (OH) , 3100-3040,
2840 (OCH₃) , 1500,1600 , 1084 , 695 cm⁻¹.



MS : 342(0.4) , 251(1) , 163(13) , 150(9) , 91(100).

CD : DMSO, Mo-Komplex ; Einwaage Substanz: 17.22
mg , Einwaage DMSO: 11.00 g , Schichtdicke: 2.0
cm ; Wellenlänge (nm)/ $\Delta\epsilon$: 500/+0.005 ,
476/+0.004 , 394/+0.009 , 346/-0.055 .

Umsetzung von 26 mit Allylbromid

Zu 3.74 g (10 mmol) 26 in ca. 300 cm³ absolutem Toluol wurden 2.56 g (10.3 mmol) Dibutylzinnoxid gegeben. Die Suspension wurde beim Erwärmen eine klare Lösung. Es wurde dann 7 h unter Rückfluß gerührt ; das Reaktionswasser wurde durch einen Dean-Stark-Wasserabscheider entfernt. Dann wurde der Wasserabscheider abgenommen, ca. 100 cm³ Toluol abdestilliert, die Lösung abgekühlt und nacheinander 1.93 g (6 mmol) TBAB und 6.1 cm³ (70 mmol) Allylbromid zugegeben. Es wurde 8 h unter Rückfluß gerührt und die Reaktion dann beendet. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende, tiefbraune Sirup in etwa 20 cm³ Ether gelöst. Die Lösung wurde 2x mit je 20 cm³ 5 proz. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Dabei wurde beim ersten Ausschütteln besonders heftige Gasentwicklung beobachtet. Da sich die Phasen nur sehr schwer trennten, wurde die etherische Phase nur grob von der Wasserphase getrennt und

die vereinigten etherischen Phasen bei ca. 2000 U/min zentrifugiert. Am Zentrifugenglasboden setzte sich ein amorpher Festkörper ab ; der Überstand war völlig homogen und klar. Er wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel grob vorgereinigt. Mit Essigester/Petrolether 1:4 wurde an Kieselgel (Säule Typ B) chromatographiert. Dazu wurde die Probe in zwei etwa gleich große Portionen aufgeteilt. Es wurden 3,60 g (87%) 28 isoliert.

Methyl-3-O-allyl-2,6-di-O-benzyl- α -D-galactopyranosid (28)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ;

δ = 2.60 (s, 1H, OH) ,

3.37 (s, 3H, OCH_3) ,

3.50-4.15 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 6'-H) ,

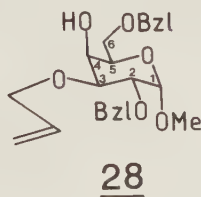
4.17 und 4.19 (m, 2H, $|J_{AB}|$ = 3.0 Hz ; aus Entkopplungsexperimenten ; $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ,

4.45-4.80 (m, 5H, 1-H, benzyliche H's) , 5.07-5.45 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) ,

5.70-6.22 (m, 1H, $J_{\text{H}_\text{C}=\text{C}-\text{H}} = 10 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_\text{C}=\text{C}-\text{H}} = 18 \text{ Hz}$;

$-\text{CH}=\text{CH}_2$; aus Entkopplungsexperimenten) ,

7.33 (10H, Phenyl-H's).



IR : CCl_4 ; 3590 (OH) , 3100-3000 , 1650 , 1500 ,
1100 , 698 cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 127(14) , 101(18) , 91(100).

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$: (415.5) Gef. m/z = 421 (MLi^+ , FAB-MS).

Oxidation von 28 mit Dimethylsulfid / N-Chlorsuccinimid

In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wurden 192 mg (1.44 mmol) N-Chlorsuccinimid gegeben und unter Argon 3 cm³ Toluol eindestilliert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt. Durch ein Septum wurden 0.145 cm³ (1.97 mmol) Dimethylsulfid zugespritzt, 30 min bei 0 °C gerührt, die entstandene Komplex-Suspension dann auf -30 °C abgekühlt und dazu eine Lösung von 200 mg (0.48 mmol) 28 in 1 cm³ Toluol durch das Septum so langsam zugespritzt, daß die Temperatur nie über -25 °C stieg. Es wurde 3 h bei ca. -30 °C gerührt, dann 0.205 cm³ (1.47 mmol) Triethylamin, gelöst in 1 cm³ Toluol, zugespritzt und die Reaktion damit beendet. Es wurde auf Raumtemp. aufgewärmt, 10 cm³ Ether zugegeben und 5 min gut gerührt. Nach Abstellen des Rührers fiel sofort ein weißer Niederschlag aus. Bis zur Zugabe des Ethers, befand sich der Ansatz unter Argon-Schutzgas (Argonüberdruckapparatur). Die etherische Suspension wurde 3x mit je 3 cm³ Wasser ausgeschüttelt, die vereinigten wässrigen Phasen mit 5 cm³ Ether rückextrahiert und die vereinigten etherischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in wenig Laufmittel gelöst und an Kieselgel (Säule Typ B) mit Aceton/Petrolether 1:6 chromatographiert. 164 mg Rohsirup lieferten 156 mg (79%) 29 .

Das Produkt fiel als wasserklarer Sirup an.

Oxidation von 28 mit Dimethylsulfoxid / Oxalylchlorid

In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wurden unter Argon 7 cm^3 Dichlormethan eindestilliert (von P_2O_5) und durch ein Septum 0.38 cm^3 (4.34 mmol) Oxalylchlorid zugespritzt. Dann wurde nach ca. 10 min Rühren auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und durch das Septum 0.67 cm^3 (9.40 mmol) DMSO - gelöst in 1 cm^3 Dichlormethan - langsam zugespritzt (Gasentwicklung!). Es wurde einige min bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, auf $-70\text{ }^\circ\text{C}$ heruntergekühlt und dann sehr langsam die Lösung von 1.63 g (3.93 mmol) 28 - gelöst in 9 cm^3 Dichlormethan - zugespritzt. Dabei stieg die Temperatur wieder auf ca. $-60\text{ }^\circ\text{C}$ an. Nach der Zugabe weniger Tropfen wurde die Lösung milchig trüb. Der Isoliermantel des Kältebades wurde entfernt ; das Bad erwärmte sich langsam. Bei einer Temp. von ca. $-13\text{ }^\circ\text{C}$ wurde der Ansatz wieder wasserklar. Die Temperatur wurde nun 25 min bei ca. $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten, die Lösung blieb klar. Dann wurde noch einmal auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ heruntergekühlt (Trübung) und eine Lösung von 2.51 cm^3 (18 mmol) Triethylamin in 2 cm^3 Dichlormethan zugespritzt. Es wurde einige min gerührt (die Temperatur stieg an ; es wurde nicht mehr gekühlt) und dann 25 cm^3 Wasser zugegeben. Der Ansatz wurde in einen Schütteltrichter überführt und 8x mit je 10 cm^3 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der verbliebene gelbe Sirup wurde in wenig Essigester/Petrolether 1:7 gelöst und über ca. 20 g Kieselgel filtriert. Das DC nach der Aufarbeitung zeigte

quantitativen Umsatz. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (Säule Typ B) mit Essigester/Petrolether 1:7 $\rightarrow$ 1:5 chromatographiert. Es wurden 1,35 g (84%) 29 isoliert.

Oxidation von 28 mit DMSO / Trifluoressigsäureanhydrid

In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wurde eine Lösung von 142 μ l (2 mmol) DMSO in 2 cm³ trockenem Dichlormethan gegeben. Dann wurde auf ca. -70 °C gekühlt und unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 116 μ l (1,5 mmol) TFAA in 0,7 cm³ Dichlormethan zugespritzt. Nach 15 min wurde eine Lösung von 421 mg (1,02 mmol) 29 in 3 cm³ CH₂Cl₂ langsam zugespritzt. Es wurde ca. 30 min bei -70 °C gerührt, dann 0,5 cm³ (0,36 mmol) Triethylamin zugespritzt. Alle Reagentien wurden so langsam zugegeben, daß die Temperatur des Ansatzes immer bei ca. -70 °C gehalten wurde ; der Ansatz befand sich unter Argon-Schutzgas. Dann wurde das Kühlbad entfernt und der Ansatz erwärmte sich auf Raumtemp. Es wurde mit 10 cm³ Wasser versetzt und 3x mit je 5 cm³ CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde auf 5 g Kieselgel aufgezogen und an Kieselgel (Säule Typ B) mit Essigester/Petrolether 1:5 chromatographiert. Es wurden 311 mg (74%) 29 erhalten.

Methyl-3-O-allyl-2,6-di-O-benzyl- α -D-xylo-hexopyranosid-4-ulose

(29)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ;

$\delta = 3.48$ (s, 3H, OCH_3) ,

3.55-3.90 (m, 3H) ,

3.95-4.47 (m, 4H) ,

4.57 (s, 2H, benzyllische H's) , 4.63-4.86 (m, 3H, 1-H, benzyllische H's) , 5.10-5.50 (m, 2H, $=\text{CH}_2$) ,

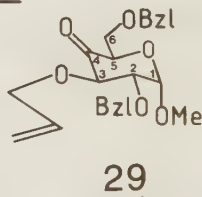
5.72-6.38 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$) , 7.30 (5H, Phenyl-H's) , 7.35 (5H, Phenyl-H's).

IR : CCl_4 ; 3100-3000 , 1745 (C=O) , 1605 , 1500 (C=C) , 700 (C=C) cm^{-1} .

MS : m/z (%) = 105(10) , 101(11) , 91(100) .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$: (412.5) Gef. $m/z = 419$ (MLi^+ , FAB-MS).



Umsetzung von 29 mit Methyllithium

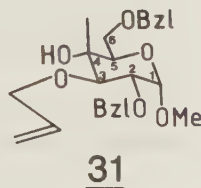
In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben, wurde eine Lösung von 2.91 g (7.04 mmol) 29 in 200 cm^3 Ether gegeben. Die klare Lösung wurde auf -78°C abgekühlt und dann 32 cm^3 einer 0.9 M etherischen Methyllithium-Lösung zuge-

spritzt. Der Ansatz wurde 7 h bei ca. -78°C unter Argon gerührt und die Reaktion anschließend durch langsame Zugabe von 200 cm^3 Wasser (Gasentwicklung) beendet. Der Ansatz wurde 5x mit je 100 cm^3 Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit 100 cm^3 ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Dieser Ansatz wurde mit einem gleichgroßen Parallelansatz vereinigt. Der Ether wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende Sirup in wenig Laufmittel gelöst. Chromatographiert wurde an Kieselgel (Säule Typ C) mit Aceton/Petrol-ether 1:8 $\rightarrow$ 1:5. Das entstandene Diastereomergemisch wurde üblicherweise auf dieser Stufe nicht getrennt (sondern erst auf der nachfolgenden Diol-Stufe). Die chromatographische Reinigung ergab ein Gemisch von 30 und 31 in einer Gesamtausbeute von 5.01 g (82%).

Für analytische Zwecke gelang die Antrennung des Gemisches ; dabei wurde 31 rein erhalten, 30 dagegen nur im Gemisch mit 31 .

Methyl-3-O-allyl-2,6-di-O-benzyl-4-C-methyl- α -D-glucopyranosid
(31)

$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, CDCl_3 ;
 $\delta = 1.15$ (s, 3H, CH_3) ,
 2.63 (s, 1H, OH) ,
 3.40 (s, 3H, OCH_3) ,



3.20-4.00 (m, 5H, 2-H,3-H,5-H,6-H,6'-H) ,
4.24-4.47 (m, 2H, O-CH₂-CH=CH₂) , 4.47-4.92
(m, 5H, 1-H, benzyliche H's) , 5.05-5.48 (m, 2H,
CH=CH₂) , 5.75-6.30 (m, 1H, CH=CH₂) , 7.34
(10H, Phenyl-H's) .

IR : CCl₄ ; 3600-3540 (OH) , 3100-3000 , 1500 (C=C),
700 (C=C) cm⁻¹ .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

C₂₅H₃₂O₆ : (428.5) Gef. m/z ≈ 435 (MLi⁺, FAB-MS) .

Entfernung der Allylgruppe bei 30 und 31

972 mg (2.27 mmol) eines Gemisches von 30 und 31 wurden
in 36 cm³ einer Mischung aus EtOH/H₂O 9:1 gelöst, mit
113 mg (1.0 mmol) DABCO versetzt und ca. 5 min im 90 °C
heißen Ölbad refluxiert. Dann wurden 243 mg (0.26 mmol)
Rh(PPh₃)₃Cl (Wilkinson-Katalysator) zugegeben und 2 h im
100 °C heißen Ölbad refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde vom
Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel mit Toluol im Vakuum
azeotrop entfernt und der Rückstand an 30 g Kieselgel mit
Essigester/Petrolether 1:5 von polaren Anteilen befreit. Der an-
fallende wasserklare Sirup wurde in einer Mischung aus 36 cm³

Aceton und 2.7 cm³ Wasser gelöst, dazu wurden 486 mg (1.79 mmol) HgCl₂ und 702 mg (3.24 mmol) HgO gegeben und die Suspension 40 min bei Raumtemp. gerührt. Es wurde vom HgO abfiltriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand wurden 100 cm³ Ether und 120 cm³ 30 proz. Kaliumiodid-Lösung gegeben und sehr gründlich ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch 2x mit je 100 cm³ Ether ausgeschüttelt, die vereinigten etherischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Laufmittel gelöst und an 150 g Kieselgel mit Essigester/Petrolether 1:2 → 1:1 chromatographiert. Es wurden erhalten:

112 mg (13%) 32

655 mg (74%) 33

32 fiel als wasserklarer Sirup, 33 als kristallines Produkt an.

Methyl-2,6-di-O-benzyl-4-C-methyl-α-D-galactopyranosid (32)

¹H-NMR : 80 MHz, CDCl₃ ;

δ = 1.25 (s, 3H, CH₃) ,

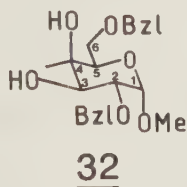
2.30 (s,breit, 1H, OH) ,

3.15 (s,breit, 1H, OH) ,

3.37 (s, 3H, OCH₃) , 3.60-3.90 (m, 5H, 2-H,3-H,

5-H,6-H,6'-H) , 4.50-4.80 (m, 5H, 1-H, benzyliche

H's) , 7.33 (10H, Phenyl-H's).



^{13}C -NMR : 62.9 MHz, CDCl_3 ; δ = 21.80 (4- CH_3) , 55.34 (OCH_3) , 69.62, 71.65, 72.90, 73.08, 73.63, 73.87, 77.26, 98.13 (C-1) , 126.66, 126.93, 127.81, 127.91, 127.97, 128.09, 128.51, 129.06, 137.46, 138.25 .

IR : CHCl_3 ; 3575 (OH) , 3500 (OH) , 3100-3000 , 1605 , 1500 , 1075 , 700 cm^{-1} .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: (388.5) Gef. m/z = 536 (M-H+TEA) $^+$, 538 (M+H+TEA) $^+$; FAB-MS).

Methyl-2,6-di-O-benzyl-4-C-methyl- α -D-glucopyranosid (33)

Schmp. : 87-89 $^{\circ}\text{C}$ (aus Essigester)

^1H -NMR : 250 MHz, CDCl_3 ;

δ = 1.14 (s, 3H, 4- CH_3) ,

3.18 (s, breit, 2H, OH) ,

3.29 (q, 1H, 2-H) , 3.33 (s, 3H, OCH_3) , 3.56

(ABX, 1H, 6-H) , 3.75 (ABX, 1H, 6'-H) , 3.85

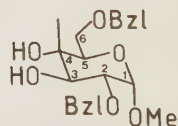
(ABX, 1H, 5-H) , 3.94 (d, 1H, 3-H) , 4.51 und

4.56 (AB, 2H, $|J_{AB}|$ = 11.9 Hz, benzyllische H's) ,

4.66 und 4.72 (AB, 2H, $|J_{AB}|$ = 12.2 Hz, benzyllische H's) , 7.32 (10H, Phenyl-H's) , $J_{1,2}$ = 4.0

Hz, $J_{2,3}$ = 10.1 Hz, $J_{5,6}$ = 7.4 Hz, $J_{5,6'}$ = 4.2 Hz,

$J_{6,6'}$ = 10.1 Hz.



33

^{13}C -NMR : 62.9 MHz, CDCl_3 ; δ = 14.65 (4- CH_3) , 55.04 (OCH_3) , 68.81, 71.12, 73.00, 73.39, 73.48, 74.85 78.28, 97.59 (C-1) , 127.56, 127.71, 127.98, 128.10, 128.41, 128.50, 137.87, 138.08 (aromatische C's).

IR : CHCl_3 ; 3595 (OH) , 3560-3140 (OH) , 3100-3000, 1605 , 1500 , 1078 , 702 cm^{-1} .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: (388.5) x 0.5 H_2O	Ber.	C	66.48	H	7.35
	Gef.	C	66.78	H	6.94

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: (388.5) Gef. m/z = 395 (MLi^+ , FAB-MS).

Umsetzung von 33 mit Trichloracetylisocyanat (TAI)

In einen ausgeheizten und unter Argon abgekühlten Kolben wurden 390 mg (1 mmol) 33 gegeben. Dann wurden durch ein Septum 15 cm^3 trockenes Dichlormethan zugespritzt, die Lösung auf -10°C abgekühlt und ca. 30 min bei -10°C gerührt. Dann wurden 125 μl (1.05 mmol) TAI zugespritzt und das Kältebad entfernt. Es wurden 2 h gerührt ; der Ansatz hatte inzwischen Raumtemp. angenommen. Es wurden nun 0.1 cm^3 Methanol zugegeben und kurz danach 10 cm^3 5 proz. K_2CO_3 -Lösung. Die entstandene Mischung wurde dann ca. 2 h stark gerührt. Der

Ansatz wurde in einen Schütteltrichter überführt, von der wäßrigen Phase getrennt, erneut mit 10 cm³ K₂CO₃-Lösung versetzt und sehr gut geschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der erhaltene Rückstand auf ca. 3 g Kieselgel aufgezogen und an Kieselgel (Säule Typ B) mit Essigester/Petrolether 1:2 → 1:1 chromatographiert. 34 wurde in einer Ausbeute von 318 mg (73%) erhalten ; es fiel als wasserklarer Sirup an.

Methyl-2,6-di-O-benzyl-3-O-carbamoyl-4-C-methyl- α -D-glucopyranosid (34)

¹H-NMR : 250 MHz, CDCl₃ ;

δ = 1.10 (s, 3H, 4-CH₃) ,

3.41 (s, 3H, OCH₃) ,

3.44 (q, 1H, 2-H) , 3.57 (ABX, 1H, 6-H) , 3.82

(ABX, 1H, 6'-H) , 3.93 (ABX, 1H, 5-H) , 4.02

(s,breit, 1H, OH) , 4.54 und 4.57 (AB, 2H, |J_{AB}| =

12.5 Hz, benzyliche H's) , 4.59 und 4.66 (AB, 2H,

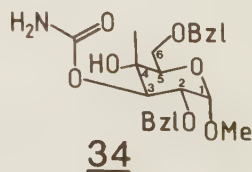
|J_{AB}| = 12.1 Hz, benzyliche H's) , 4.68 (d, 1H,

1-H) , 5.04 (d, 1H, 3-H) , 5.15 (2H, NH₂) , 7.32

und 7.34 (10H, Phenyl-H's).

J_{1,2} = 3.9 Hz, J_{2,3} = 10.2 Hz, J_{5,6} = 3.0 Hz,

J_{5,6'} = 7.5 Hz, J_{6,6'} = 10.5 Hz .



^{13}C -NMR : 62.9 MHz, C_6D_6 ; δ = 15.8 (4- CH_3) , 54.7 (OCH_3) ,
69.1 (CH_2 -6) , 72.6, 73.1, 73.2 (C-4 und benzyllische
C's) , 73.7, 77.3, 79.0 (C-2, C-3, C-5) , 97.7 (C-1),
158.6 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$).

IR : CHCl_3 ; 3640-3100 (OH) , 3100-3040 , 1730 (C=O),
1600 , 698 cm^{-1} .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ (431.5) Gef. m/z = 438 (MLi^+ , FAB-MS).

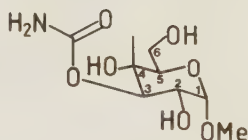
Hydrogenolyse von 34

45 mg Palladium-Hydrierkatalysator (Pd/C 10%) wurden in
10 cm^3 Methanol suspendiert und ca. 1 h vorhydriert.

Dann wurde eine Lösung von 110 mg (0.25 mmol) 34 in 10
 cm^3 Methanol zugegeben und 4 h bei Raumtemp. und Normal-
druck hydriert. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und dann
das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde
auf ca. 1 g Kieselgel aufgezogen und die Probe an 10 g Kiesel-
gel mit Essigester/Methanol 10:1 chromatographiert. Das Pro-
dukt fiel als wasserklarer Sirup an, konnte aber später kristal-
lisiert werden. Die Ausbeute an 35 betrug 60 mg (94%).

Methyl-3-O-carbamoyl-4-C-methyl- α -D-glucopyranosid (35)

Schmp. : 96-98 °C
(aus Essigester/Methanol)



$^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, Pyridin- d_5 ;

35

δ = 1.50 (s, 3H, 4- CH_3) , 3.42 (s, 3H, OCH_3) ,
3.90-4.70 (m, 4H, 2-H, 5-H, 6-H, 6'-H) , 5.12 (d, 1H ,
1-H) , 5.84 (d, 1H, 3-H) , 6.05-6.35 (2H, NH_2) ,
 $J_{1,2}$ = 4.0 Hz, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$: 22.6 MHz, DMSO-d_6 ; δ = 15.0 (4- CH_3) , 54.1
(OCH_3) , 59.2, 69.2, 71.6, 75.0, 77.1, 99.0 (C-1) ,
157.3 (- OCONH_2).

IR : KBr ; 3700-3040 (OH) , 1700 (C=O) , 1615 cm^{-1} .

FAB-MS : siehe Tabelle 2 .

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_7$: (251.2) Gef. m/z = 258 (MLi^+ , FAB-MS).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_7 \times \text{H}_2\text{O}$	Ber.	C 40.15	H 7.11	N 5.20
	Gef.	C 40.14	H 7.10	N 5.33

Katalytische Oxidation von 35

Zu einer Mischung von 15 cm³ Wasser und 600 mg Adam-Katalysator wurde so viel NaHCO₃ gegeben bis ein pH von 8-9 erreicht war. Dann wurde der Ansatz im Wasserstrahlvakuum einige Minuten evakuiert, um den anhaftenden Wasserstoff vom Platin zu entfernen. Zur Mischung wurden 211 mg (0.84 mmol) 35 gegeben und unter O₂ bei 60 °C und Normaldruck stark gerührt. Während der Reaktion wurde noch etwas NaHCO₃ nachgelegt, um den pH bei 8-9 zu halten. Nach 7 h wurde vom Katalysator abfiltriert. Um das überschüssige NaHCO₃ zu entfernen und die Säure in die protonierte Form zu überführen, wurde zuerst eine Ionenaustauschchromatographie an Dowex-50 und dann eine Trennung an Kieselgel (Säule Typ B) mit CHCl₃/MeOH/H₂O/CH₃COOH 10:8:5:0.1 durchgeführt. Nach mehrmaligem Lyophilisieren (um die Essigsäure zu entfernen) wurden 109 mg (49%) 36 erhalten.

Methyl-3-O-carbamoyl-4-C-methyl- α -D-glucopyranosiduronsäure
(36)

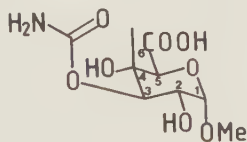
¹³C-NMR : 62.9 MHz, DMSO-d₆ ;

δ = 17.2 (4-CH₃) ,

54.8 (OCH₃) ,

68.8, 71.5, 72.6, 76.3, 99.5 (C-1),

156.9 (OCONH₂) , 172.4 (C-6).



36

IR : KBr ; 3700-3020 (OH,NH) , 1715 (C=O) ,
1620 cm^{-1} .

FAB-MS : siehe Tabelle 2.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_8$: (265,2) Gef. $m/z = 272$ (MLi^+ , FAB-MS).

Umsetzung von 36 mit ethanolischer Salzsäure

Eine Lösung von 50 mg (0.189 mmol) 36 in 10 cm³ 0.1 M ethanolischer Salzsäure (hergestellt aus absolutem Ethanol und Acetylchlorid) wurde 15 h unter Rückfluß gerührt. Dann wurde zur Trockne eingedampft. Der verbleibende Sirup wurde an Kieselgel (Säule Typ A) mit Essigester/Petrolether 3:1 chromatographiert. Es wurden 11 mg (27%) 4 erhalten. Die Verbindung war mit einer authentischen Probe⁶⁾ identisch.

Ethyl-4-C-methyl-β-D-glucofuranosidurono-6,3-lacton (4)

¹H-NMR : 250 MHz, CDCl₃ ;

δ = 1.19 (t, 3H,

J = 7.0 Hz,

-O-CH₂-CH₃) ,

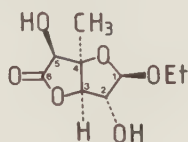
1.67 (s, 3H, 4-CH₃) , 2.48 (d, 1H, 2-OH) , 2.75

(d, 1H, 5-OH) , 3.52 und 3.73 (m, 2H, O-CH₂-CH₃),

4.14 (d, 1H, 5-H) , 4.42 (d, 1H, 2-H) , 4.57 (s,

1H, 3-H) , 5.13 (s, 1H, 1-H). J_{2,OH} = 4.2 Hz ,

J_{5,OH} = 9.2 Hz



4

CD : (Ethanol, c = 1.1 mmol/l)

λ_{max} (Δε) = 226 nm (+3.10).

E. ABKÜRZUNGEN , AKRONYME , KÜRZEL

=====

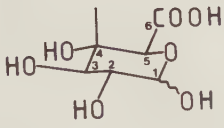
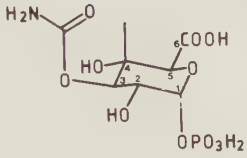
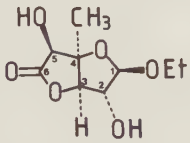
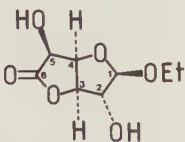
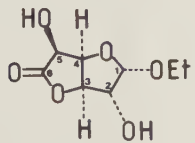
abs.	absolut
Äq.	Äquivalent
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechneter Wert
Bzl	Benzyl
CD	Circulardichroismus
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
Gef.	Gefundener Wert
ges.	gesättigt
h	Stunde
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
M	Molekülion
m	Multiplett
Me	Methyl

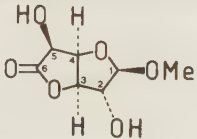
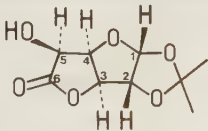
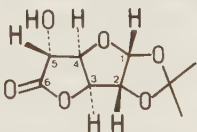
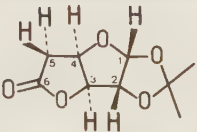
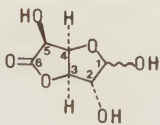
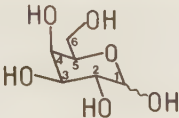
MeLi	Methylolithium
MHz	Megahertz
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
N-Cl	N-Chlorsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
org.	organisch
proz.	prozentig
Pyr.	Pyridin
q	Quartett
R	Alkylrest
s	Singulett
SC	Säulen-Chromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
tert.	tertiär
TMS	Tetramethylsilan
TAI	Trichloracetylisocyanat
TBAB	Tetra-n-butylammoniumbromid
TBAI	Tetra-n-butylammoniumiodid
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
UV	Ultraviolett-(Spektroskopie)
verd.	verdünnt

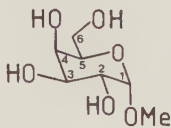
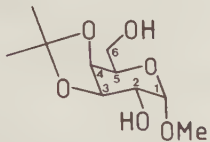
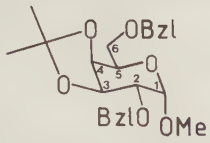
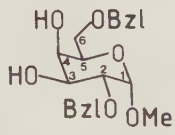
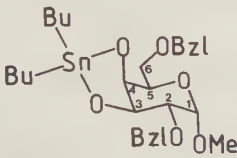
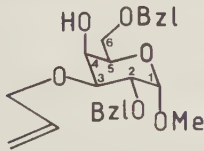
F. STICHWORTE , REAGENTIEN , KÜRZEL

- Adam-Katalysator 55, 85
- Allylbromid 15, 70
- Allylierung 15, 30, 70
- Beecham-Regel 8
- Benzylbromid 15, 67
- Benzylierung 15, 28, 67
- Circulardichroismus 8
- Cotton-Effekt 8
- D A B C O 46, 78
- Dibutylzinnoxid 15, 30, 70
- Dimethylsulfid 15, 35, 73
- Dimethylsulfoxid 15, 35, 74
- Dioxan-/Dioxalring 25
- Dowex-50-Harz 15, 22, 64
- FAB-Massenspektren 20, 21
- Flavomycin 2
- Hydrogenolyse 19, 54, 83
- α -Hydroxylactone 8
- Ionenaustauschchromatographie 56
- Karplus-Beziehungen 13
- Kupfer(II)-sulfat, wasserfrei 15, 65
- Lactonisierung 19, 57, 87
- Moenomycin A 2
- Moenuronsäure 3
- Methylolithium 15, 39, 76
- Natriumhydrid 15, 67
- N-Chlorsuccinimid 15, 35
- Okuda-Regel 8
- Oxalylchlorid 15, 35, 74
- Oxidation
- mit Pt/O₂ 19, 55, 85
 - mit DMS/N-Cl 15, 35, 73
 - mit DMSO/TFAA 36, 75
 - mit DMSO/Oxalylchlorid 15, 35, 74
- Oxymercurierung 19, 47
- Propenylether 45
- Pyridindichromat 35
- Pyridiniumchlorochromat 35
- Quasimolekulare Ionen 20
- Stannylierung 15, 30, 70
- Tetra-n-butylammoniumhalogenid 33, 70
- Torsionswinkel 8
- Trichloracetylisocyanat 19, 51, 81
- Triethanolamin 20
- Trifluoressigsäureanhydrid 36, 75
- Urono-6,3-lactone 5, 59
- Wilkinson-Katalysator 46, 78
- Wolf-Legrand-Regel 8
- Zamojski-Regel 23

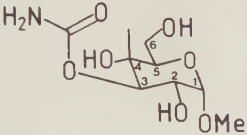
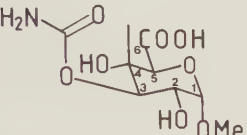
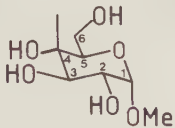
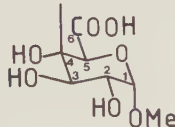
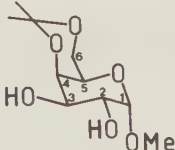
G. ÜBERSICHTSTABELLE

Nr.	Strukturformel	Summen- formel	Molmasse	Seite
<u>1</u>		$C_{69}H_{107}N_4$ $O_{35}P$	1583.58	2, 3
<u>2</u>		$C_7H_{12}O_7$	208.12	3
<u>3</u>		$C_8H_{14}NO_{11}P$	331.17	4
<u>4</u>		$C_9H_{14}O_6$	218.21	5, 7, 11 87
<u>8</u>		$C_8H_{12}O_6$	204.18	5, 7, 11
<u>9</u>		$C_8H_{12}O_6$	204.18	5, 7, 11

Nr.	Strukturformel	Summenformel	Molmasse	Seite
<u>10</u>		$C_7H_{10}O_6$	190.15	7, 11
<u>11</u>		$C_9H_{12}O_6$	216.19	7, 11 59
<u>12</u>		$C_9H_{12}O_6$	216.19	7, 11
<u>16</u>		$C_9H_{12}O_5$	200.19	7, 11 59
<u>21</u>		$C_6H_8O_6$	176.12	9
<u>22</u>		$C_6H_{12}O_6$	180.16	16, 22

Nr.	Strukturformel	Summenformel	Molmasse	Seite
23		$C_7H_{14}O_6$	194.18	16, 22 64
24		$C_9H_{18}O_6$	222.24	16, 26 65
25		$C_{24}H_{30}O_6$	414.50	16, 28 68
26		$C_{21}H_{26}O_6$	374.43	16, 29 69
27		$C_{29}H_{42}O_6Sn$	605.34	16, 33
28		$C_{24}H_{30}O_6$	414.50	17, 33 71

Nr.	Strukturformel	Summenformel	Molmasse	Seite
29		$C_{24}H_{28}O_6$	412.48	17, 35
30		$C_{25}H_{32}O_6$	428.53	17, 42 76
31		$C_{25}H_{32}O_6$	428.53	17, 42 77
32		$C_{22}H_{28}O_6$	388.46	45, 80
33		$C_{22}H_{28}O_6$	388.46	17, 45 80
34		$C_{23}H_{29}NO_7$	431.49	18, 50 81

Nr.	Strukturformel	Summenformel	Molmasse	Seite
35		$C_9H_{17}NO_7$	251.24	18, 54 83
36		$C_9H_{15}NO_8$	265.22	18, 55 85
37		$C_8H_{16}O_6$	208.21	18
38		$C_8H_{14}O_7$	222.19	18
41		$C_9H_{18}O_6$	222.24	26, 67

H. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. G. Huber, "Moenomycin and Related Phosphorus-Containing Antibiotics"
in F.E. Hahn (Herausg.), Antibiotics, Bd. V/1, Springer, Berlin 1979
S. 135.
2. Y. van Heijenoort, M. Derrien und J. van Heijenoort
FEBS Lett. 89 , 141 (1978)
3. F.J. Witteler, P. Welzel, H. Duddeck, G. Höfle, W. Riemer und H.
Budzikiewicz
Tetrahedron Lett. , 3493 (1979)
4. P. Welzel, G. Knupp, F.J. Witteler, Th. Schubert, H. Duddeck, D.
Müller und G. Höfle
Tetrahedron 37 , 97 (1981)
P. Welzel, F.J. Witteler, L. Hermsdorf, R. Tschesche, H. Buhlke
P. Michalke, J. Simons, H.-W. Fehlhaber, J. Blumbach und G. Huber
Tetrahedron 37 , 105 (1981)
P. Welzel, F.J. Witteler, L. Hermsdorf und W. Riemer
Tetrahedron 37 , 113 (1981)
5. P. Welzel, F.J. Witteler, D. Müller und W. Riemer
Angew. Chem. 93 , 130 (1981)
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20 , 121 (1981)
6. N. Langenfeld und P. Welzel
Tetrahedron Lett. , 1833 (1978)
7. H.-P. Bulian, Diplomarbeit, Ruhr-Universität, Bochum 1982
8. T. Okuda, S. Harigaya und A. Kiyomoto
Chem. Pharm. Bull. 12 , 504 (1964)
9. A.F. Beecham
Tetrahedron Lett. , 2355 (1968)
10. H. Wolf
Tetrahedron Lett. , 5151 (1966)
11. M. Legrand und R. Bucourt
Bull. Soc. Chim. Fr. , 2241 (1967)

12. R.S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog
Angew. Chem. 78 , 413 (1966)
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5 , 385 (1966)
V. Prelog und G. Helmchen
Angew. Chem. 94 , 614 (1982)
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 21 , 567 (1982)
13. S.H. Kim, G.A. Jeffrey, R.D. Rosenstein und P.W.R. Corfield
Acta Crystallogr. 22 , 733 (1967)
14. E.M. Osman, K.C. Hobbs und W.E. Walston
J. Am. Chem. Soc. 73 , 2726 (1951)
15. H. Weidmann
Liebigs Ann. Chem. 679 , 178 (1964)
16. R. Csuk, H. Hönig, J. Nimpf und H. Weidmann
Tetrahedron Lett. , 2135 (1980)
17. H. Paulsen und D. Stoye
Chem. Ber. 99 , 908 (1966)
18. T. Irimajiri, H. Yoshida, T. Ogata und S. Inokawa
Bull. Chem. Soc. Jpn. 43 , 3242 (1970)
19. M. Keller und G. Snatzke
Tetrahedron 29 , 4013 (1973)
20. M. Karplus
J. Chem. Phys. 30 , 11 (1959)
J. Am. Chem. Soc. 85 , 2870 (1963)
21. B. Coxon
Carbohydr. Res. 8 , 125 (1968)
22. P.L. Durette und D. Horton
Org. Magn. Reson. 3 , 417 (1971)
23. M. Morita, Y. Kojima, N. Kato, K. Miwa, I. Tanaka, T. Yamane und
T. Ashida
Tetrahedron Lett. , 5631 (1983)

24. J. Meili und J. Seibl
Int. J. Mass. Spectrom. Ion. Phys. 46 , 367 (1983)
25. M. Arita, M. Iwamori, T. Higuchi und Y. Nagai
J. Biochem. 93 , 319 (1983)
26. F. Micheel und O. Littmann
Liebigs Ann. Chem. 466 , 115 (1928)
27. T.S. Patterson und J. Robertson
J. Chem. Soc. , 300 (1929)
28. W. Voss
Liebigs Ann. Chem. 485 , 283 (1931)
29. J.E. Cadotte, F. Smith und D. Spriestersbach
J. Am. Chem. Soc. 74 , 1501 (1952)
30. E. Fischer
Chem. Ber. 28 , 1145 (1895)
31. D.F. Mowery,Jr. und G.R. Ferrante
J. Am. Chem. Soc. 76 , 4103 (1954)
32. J. Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate, Monosacharide und Derivate, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976
33. A. Konowal und A. Zamojski
Rocz. Chem. 44 , 1607 (1970)
34. B. Capon und D. Thacker
Proc. Chem. Soc. , 369 (1964)
35. H.T. MacPherson und E.G.V. Percival
J. Chem. Soc. , 1920 (1937)
36. O.Th. Schmidt und E. Wernicke
Liebigs Ann. Chem. 558 , 70 (1947)
37. P.P. Singh, M.M. Gharia, F. Dasgupta und H.C. Srivastava
Tetrahedron Lett. , 439 (1977)
38. J.G. Buchanan und R.M. Saunders
J. Chem. Soc. , 1796 (1964)

39. M.L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R.K. Armstrong und T.M. Shen Han
J. Am. Chem. Soc. 81 , 3716 (1959)
40. A. Stoffyn und P. Stoffyn
J. Org. Chem. 32 , 4001 (1967)
41. J. Schneider, Y.C. Lee und H.M. Flowers
Carbohydr. Res. 36 , 159 (1974)
42. S. Umezawa, Y. Okazaki und T. Tsuchiya
Bull. Chem. Soc. Jpn. 45 , 3619 (1972)
43. M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden
in der organischen Chemie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979
44. H. Paulsen und E. Sumfleth
Chem. Ber. 113 , 1723 (1980)
45. R. Gigg
J. Chem. Soc. Perkin I, 712 (1979)
46. J.M. Küster und I. Dyong
Liebigs Ann. Chem. , 2179 (1975)
47. N.R. Williams und R.W. Jeanloz
J. Org. Chem. 29 , 3434 (1964)
48. S. David, A. Thieffry und A. Veyrieres
J. Chem. Soc. Perkin I, 1796 (1981)
49. R.M. Munavu und H.H. Szmant
J. Org. Chem. 41 , 1832 (1976)
50. C. Auge, S. David und A. Veyrieres
J. Chem. Soc. Chem. Commun. , 375 (1976)
51. D.K. Stearns, R.G. Naves und R.W. Jeanloz
J. Org. Chem. 26 , 901 (1961)
52. D. Wagner, J.P.H. Verheyden und J.G. Moffatt
J. Org. Chem. 39 , 24 (1974)
53. M.A. Nashed und L. Anderson
Tetrahedron Lett. , 3503 (1976)

54. J. Alais und A. Veyrieres
J. Chem. Soc. Perkin I , 377 (1981)
55. M.M. El Sadek, C.D. Warren und R.W. Jeanloz
Carbohydr. Res. 131 , 166 (1984)
56. T. Ogawa und M. Matsui
Carbohydr. Res. 62 , C1-C4 (1978)
Tetrahedron 37 , 2363 (1981)
57. Benzylierung mit einem Äquivalent Benzylhalogenid in DMF und einer starken Base (z.B. KOH oder NaH).
58. Edukt, zwei Monobenzylprodukte und das Dibenzylprodukt
59. G.I. Poos, G.E. Arth, R.E. Beyler und L.H. Sarret
J. Am. Chem. Soc. 75 , 422 (1953)
60. E.J. Corey und J.W. Suggs
Tetrahedron Lett. , 2647 (1975)
61. K.E. Pfitzner und J.G. Moffatt
J. Am. Chem. Soc. 85 , 3027 (1963)
62. K.E. Pfitzner und J.G. Moffatt
J. Am. Chem. Soc. 87 , 5661, 5670 (1965)
63. E.J. Corey und C.U. Kim
Tetrahedron Lett. , 919 (1973)
Tetrahedron Lett. , 287 (1974)
64. E.J. Corey und C.U. Kim
J. Am. Chem. Soc. 94 , 7586 (1972)
65. A.J. Mancuso und D. Swern
Synthesis, 165 (1981)
66. A.J. Mancuso, S.L. Huang und D. Swern
J. Org. Chem. 43 , 2480 (1978)
67. K. Omura, A.K. Sharma und D. Swern
J. Org. Chem. 41 , 957 (1976)
68. J. Yoshimura, K. Sato und H. Hashimoto
Chem. Lett. , 1327 (1977)

69. M. Miljkovic, M. Gligorijevic, T. Satoh und D. Miljkovic
J. Org. Chem. 39 , 1379 (1974)
70. M. Miljkovic, M. Gligorijevic, T. Satoh, D. Glisin und R.G. Pitcher
J. Org. Chem. 39 , 3847 (1974)
71. J. Yoshimura und K. Sato
Carbohydr. Res. 123 , 341 (1983)
72. E.J. Corey und J.W. Suggs
J. Org. Chem. 38 , 3224 (1973)
73. T. Ogawa und S. Nakabayashi
Carbohydr. Res. 93 , C1-C5 (1981)
74. H. Paulsen und R. Lebuhn
Carbohydr. Res. 130 , 85 (1984)
75. J. Cunningham, R. Gigg und C.D. Warren
Tetrahedron Lett. , 1191 (1964)
76. R. Gigg und C.D. Warren
J. Chem. Soc. (C) , 1903 (1968)
77. P.A. Gent und R. Gigg
J. Chem. Soc. Chem. Commun. , 277 (1974)
78. R. Feulgen und K. Voit
Pfluger's Arch. ges. Physiol. 206 , 389 (1924)
79. W.T. Norton
Nature 184 , 1144 (1959)
80. F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A.J. Cocuzza und Y. Kishi
J. Am. Chem. Soc. 99 , 8115 (1977)
81. "Diphosgen" = Trichlormethyl-chlorformiat
K. Kurita und Y. Iwakura
Org. Synth. 59 , 195 (1980)
82. N. Minami, S.S. Ko und Y. Kishi
J. Am. Chem. Soc. 104 , 1109 (1984)

83. S. Kusomoto, S.Imaoka, Y. Kambayashi und T. Shiba
Tetrahedron Lett. , 2961 (1982)
84. M. Hirama und M. Uei
Tetrahedron Lett. , 5307 (1982)
85. I.R. Trehan, C. Monder und A.K. Bose
Tetrahedron Lett. , 67 (1968)
86. V.W. Goodlett
Anal. Chem. 37 , 431 (1965)
87. P.F. Butler und W.H. Mueller
Anal. Chem. 38 , 1407 (1966)
88. K. Heyns und H. Paulsen
Angew. Chem. 69 , 600 (1957)
89. K. Heyns, H. Paulsen, G. Rüdiger und J. Weyer
Fortschr. chem. Forsch. Bd. 11/2 ,289 (1969)
90. C.A. Marsh und M. Beck
Chem. Ber. 90 , 2443 (1957)
91. J. Yoshimura, K. Sato, K. Kubo und H. Hashimoto
Carbohydr. Res. 99 , C1 (1982)
K. Sato, K. Kubo, N. Hong, H. Kodama und J. Yoshimura
Bull. Chem. Soc. Jpn. 55 , 938 (1982)
92. Chemical Abstracts 59 , 738e (1963)
93. E.D. Brown, R. Clarkson, T.J. Leeney und G.E. Robinson
J. Chem. Soc. Perkin I , 1507 (1978)
94. "Anfärbereagentien für Dünnschicht- und Papierchromatographie",
E. Merck, Darmstadt 1970
95. D. Kritcheasky und M.R. Kirk
Arch. Biochem. Biophys. 35 , 346 (1952)

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 18.01.1955

Vater : Arno Bulian

Mutter : Irmgard Bulian , geb. Melcher

Geburtsort: Sevelen / Kreis Geldern

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang

04/61 - 03/65 Besuch der Volksschule in Kamp-Lintfort
04/65 - 05/73 Besuch des städtischen Gymnasiums in Kamp-Lintfort
Abitur: 14.05.1973

Wehrdienstzeit

10/73 - 12/74 Ableistung des Grundwehrdienstes in Buxtehude und Munster
Entlassung als Obergefreiter

Studium

04/75 Beginn des Biologiestudiums an der Ruhr-Universität Bochum
10/75 Beginn des Chemiestudiums an der Ruhr-Universität
11/77 Vordiplom im Fach Biologie
10/78 Vordiplom im Fach Chemie
10/80 - 04/81 Diplomprüfungen im Fach Chemie
07/81 - 06/82 Anfertigung der Diplomarbeit
08/82 - 02/85 Anfertigung der Dissertation

Gedruckt durch:
text & satz Dr. Winkler
Wissenschaftliche Redaktion und Verlag
Postfach 10 26 65, 4630 Bochum 1
☎ 0234/17508